

THESIS

MUNICH

1963

**Funktionell-cytologische Untersuchungen
über die Follikelhormonwirkung
am Vaginalepithel bestrahlter
Collum-Karzinom-Patientinnen**

Gerhard Wimmer

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153506_0010

**Funktionell-cytologische Untersuchungen
über die Follikelhormonwirkung
am Vaginalepithel bestrahlter
Collum-Karzinom-Patientinnen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Wimmer
aus Gars am Inn

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Dr. H. - J. SOOST
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 2.7.1963

Meinen lieben Eltern
in Verehrung und Dankbarkeit
zugeeignet

GLIEDERUNG

Seite

I. <u>EINFÜHRUNG:</u>	Cytomorphologische Veränderungen des Vaginalepithels unter dem Einfluß verschiedener Hormone.	1
II. <u>ARBEITSGRUNDLAGEN:</u>	a) Follikelhormonwirkung und weibliche Genitalkarzinome (Literaturberichte)	2
	b) Funktionelle Vaginalcytologie nach natürlicher Menopause.	4
	c) Funktionelle Vaginalcytologie nach künstlicher Menopause.	8
	d) Methodik	9
	e) Material	11
III. <u>BEFUNDE:</u>	A) Follikelhormonwirkung bei Frauen, die bis zur Bestrahlung wegen eines Collumkarzinoms in der Geschlechtsreife standen.	14
	Besprechung der Befunde.	20
	B) Follikelhormonwirkung bei Frauen, die vor Beginn der Bestrahlung wegen eines Collumkarzinoms bereits natürlich menopausierten.	30
	Besprechung der Befunde.	35
	C) Follikelhormonwirkung bei Frauen, deren Menopause vor Beginn der Bestrahlung wegen eines Collumkarzinoms durch Operation künstlich herbeigeführt worden war.	41
	Besprechung der Befunde.	42

D) Vergleich zweier im Abstand von drei Monaten an der gleichen Patientin angefertigten Vaginalabstriche:

- 1) von Frauen, die bis zum Beginn der Bestrahlung in der Geschlechtsreife standen,
- 2) von Frauen, die vor Beginn der Bestrahlung bereits natürlich menopausierten.

45

46

E) Vaginalabstriche nach Bestrahlung wegen eines Collumkarzinomrecidivs.

48

F) Vergleich der Follikelhormonwirkung in den Abstrichbildern von Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen.

48

IV. Schlußbetrachtungen unserer und in der Literatur beschriebener vaginal-cytologischer Untersuchungen über die Oestrogenwirkung nach bestrahlten Unterleibskarzinomen.

49

V. LITERATUR

55

I. E I N F Ü H R U N G

Die Sexualhormone haben die Eigenschaft, das vaginale Plattenepithel im Sinne der Ausreifung und Abschilferung zu beeinflussen. Man beobachtet dabei ein Variieren an Zahl und Form dieser Epithelien und schreibt dies der unterschiedlichen Wirkung einzelner Hormone zu. Nun erlauben Form, Lage, Menge der einzelnen Zelltypen einen direkten Schluß auf das Hormon, welches das jeweilige Abstrichbild bestimmt, wenn man obendrein mit geeigneter Färbung die entsprechenden Eigenschaften besonders herausstellt. Im einzelnen werden fünf Zellgruppen der exfoliativen Cytologie des Vaginalepithels angegeben. (Smolka-Soost)

- 1) Basalzellen: sie stammen aus dem stratum basale, können rund bis oval sein, färben sich mit basischen Farbstoffen intensiv an und zeigen einen runden, manchmal auch ovalen Kern, der immer in der Mitte liegt.
- 2) Parabasalzellen: sie gehören zum stratum spinosum profundum, sind etwas größer als die Basalzellen und nicht mehr so basophil als diese. Auch ihr Kern liegt zentral, ist rund, strukturiert; daneben findet man gelegentlich Cytoplasmavakuolen.
- 3) Kleine Intermediärzellen: aus dem stratum spinosum superficiale stammend, sind sie etwas größer als Parabasalzellen, leicht basophil, Kernleib kann polyedrisch sein und der dichte Kern liegt nicht unbedingt zentral.
- 4) Große Intermediärzellen: sie gehören nun schon zum unteren stratum corneum und sind charakterisiert durch ein zartes, meist noch schwach basophiles Plasma, Praeepyknoten in einem grobscholligen Kernleib.
- 5) Superficialzellen: es sind die ausgereiftesten Zellen, also aus dem oberen stratum corneum. Ihre großen, zarten, polygonalen, fast immer acidophilen, großscholligen Zelleiber bergen immer einen pyknotischen Kern.

Die in Betracht kommenden Hormone lassen nun das Epithel bis zur jeweils typischen Schicht ausreifen.

So kommen unter dem Einfluß oestrogener Stoffe, dem "Follikelhormon", besonders die großen Intermediärzellen und Superficialzellen zur Ausreifung; die gleichen Zellen, mit vesikulär veränderten Kern, gefaltetem Plasmasaum und zu Haufen gelagert, zeigen die Wirkung von Progesteron, dem "Corpus-Luteumhormon" an. Neben diesen Wirkstoffen spielen auch die "androgenen Substanzen" der Nebennierenrinde in der Cytologie eine Rolle und lassen sich im abgeschilferten Vaginalzellbild nachweisen.

Da mit dem Ausbleiben der Ovulationen und dem Fehlen von Gelbkörpern in der Postmenopause Corpus-Luteumhormon nur noch in Spuren und auch dann nicht regelmäßig nachgewiesen werden kann, bleiben für das Senium nur noch Follikelhormon und androgene Hormone, die das vaginale Zellbild prägen.

II. A R B E I T S G R U N D L A G E N

a) Weibliche Genitalkarzinome und cytologisch nachweisbares Follikelhormon.

Verschiedene Autoren glauben bei Genitalkarzinomen von Frauen ein unphysiologisches Quantum an Follikelhormon nachweisen zu können und versuchen dies diagnostisch und prognostisch auszuwerten. So schildern Huber und Besserer

- a) exogen verursachte, primäre Reizkarzinome, die also ohne Hormonbeteiligung entstehen. (Vulva-Vaginal-Portiokarzinome)
- b) endogen verursachte, durch Hormone ausgelöste Systemkarzinome. (Cervix- Corpus- Tuben- Ovarial- Gartner'scher Gang- Peritonealkarzinom als Coelomepithelderivat). Als Noxe betrachten sie das Follikelhormon oder einen diesem identischen Stoff, der auch in ihm enthalten sein könnte und weisen hierfür erhöhte Follikelhormonwirkung im Smear von Genitaltumorpatientinnen dieser Art nach.

Hirsch-Hoffmann läßt diese Einschränkung fallen und zeigt, daß vor dem Auftreten von Karzinomen aller Lokalisationen am weiblichen Genitale im Vaginalausstrich die Zeichen einer erhöhten oestrogen-ähnlichen Proliferation gefunden werden; und dies auch bei operativ kastrierten Frauen.

Ebenso findet Erika Wachtel in neueren Untersuchungen bei 85 - 90 % der Patientinnen mit Genitalkarzinomen - ohne Unterschied ob Adeno - oder Plattenepithelkarzinome und ob sie an Vagina und Cervix oder Endometrium und Ovar sitzen - hohe Verhornungsindexwerte im Smear als Zeichen einer deutlichen Oestrogenaktivität. Auch Peter Stoll kann bei einem ausgeprägt hohen Prozentsatz an oestrogen induzierten Abstrichen keinen Unterschied im Smear der verschiedenen Karzinome feststellen.

G. Waschke kann vergleichsweise bei extragenitalen Karzinomen keinen signifikanten oestrogenen Einfluß finden. Für Corpus-Karzinome jedoch bestätigt er einen erhöhten Follikelhormonspiegel.

Auf Grund der vielfachen Annahmen und Nachweise dieser hohen Follikelhormonwirkung beim weiblichen Genitalkarzinom und ihrer eventuellen Bedeutung in den Jahren nach der Tumorthherapie wollen wir - beschränkt auf das C o l l u m k a r z i n o m - untersuchen, ob ein erhöhter Follikelhormonspiegel auch nach der therapeutischen Bestrahlung das Abstrichbild der Vaginalhaut beeinflusst, ob sich ein Unterschied bezüglich der Follikelhormonwirkung zur natürlichen Postmenopause feststellen läßt und ob sich die Abstrichtypen der Altersgruppen in ihrer prozentuellen Aufteilung und ihrem Aussehen nach der Bestrahlung von denen der natürlichen und operativ künstlich herbeigeführten Menopause unterscheiden.

Wie oben geschildert, werden wiederholt oestrogenstimulierte Bilder beschrieben, die nach Ausschaltung der Ovarien - den Hauptträgern der Oestrogenproduktion - von der Vaginalhaut gemacht wurden. Wenn sich nun cytologisch weiterhin eine Hormonwirkung mit deutlicher Oestrogenbeteiligung trotz Fehlen der Ovarialfunktion zeigt, ist dann die Bildung dieses Follikelhormons in der NNR oder die Umwandlung androgener in oestrogene Substanzen in NNR oder Ovar wahrscheinlich? (Plotz, Pundel) Vielleicht sinkt dieser erhöhte Follikelhormonspiegel nach der Tumorbehandlung und bestätigt damit Erika Wachtel, wenn sie die malignen Tumoren als Produktionsstätte der Oestrogene besonreist. Ebenso wäre denkbar, daß die hormonelle Situation nach Bestrahlung, nach einer gewissen behandlungsbedingten Übergangszeit, immer mehr

der in der natürlichen Menopause gleicht.

Zum Vergleich in der späteren Besprechung der Befunde zeigen wir erst, welche Vaginalabstrichbilder gefunden werden, wenn einmal die Menopause natürlich eingetreten ist und zum andern, wenn sie operativ künstlich herbeigeführt wurde.

b) Funktionelle Vaginalcytologie nach natürlicher Menopause.

Mit dem Aufhören der regelmäßigen Menstruationsblutungen und dem Auftreten acyclischer, mengenmäßig sehr unterschiedlicher Blutungen beginnt das Frühstadium des Klimakteriums. Doch findet ein hormonales, cyclisches Geschehen oft weiterhin statt, was sich an dem gegenüber dem Endometrium für hormonelle Stimulationen weitaus empfindlicheren Vaginalepithel gut nachweisen läßt. So spricht Papanikolaou von einem "postmenopausal cycle", Bourg und Fundel beschreiben einen "postklimakterischen Cyclus", den sie mit Bestimmung von Pregnanndiol im Harn, Endometriumsuntersuchungen und Scheidenabstrichen nachgewiesen haben. Auch Wied kennt diesen "Menopausecyclus", schränkt jedoch ein, daß er nicht bei allen Patientinnen zu erkennen wäre, sondern daß bei vielen gleich ein zweites Stadium eintrete, das bereits einen Hormonmangel erkennen lasse. Botella Llusia ist der Meinung, daß mit Beginn der Menopause nicht gleichzeitig ein Hormonmangel eintrete, sondern daß sich nur der Rhythmus der Hormonausschüttung verliere.

Aus diesen Überlegungen heraus müssen wir in unseren Untersuchungen berücksichtigen, daß hormonell stimulierte Bilder im Anfangsstadium der Menopause physiologisch sein können.

Mit dem Eintritt der Menopause tritt also nicht sofort Stillstand jeder Zellausreifung ein. Da diese Zellausreifung aber ein deutliches Zeichen für die Anwesenheit oestrogenen Substanzen ist und viele Autoren lange Jahre nach dem Klimakterium Kernpyknosen - Vachtel spricht von einem durchschnittlichen Verhornungsindex von 10% in der natürlichen Postmenopause - Acidophilie und andere deutliche Zeichen einer guten Proliferation finden, läßt sich sagen, daß die oestrogene Wirkung am Vaginalepithel im Senium nur langsam der Kastrationstypus, nach Fundel der zweiten Menopausephase, also der Atrophie, aber auch den von den NNR-Hormonen stimulierten androgenen Bildern Platz macht.

In den ersten vier Jahren werden durchschnittlich etwa 35 % Bilder mit Follikelhormonwirkung angegeben.

So z.B. Nyclicek 40 %

Bourg und Pundel 40 %

Diese Autoren geben die größten Werte an; die geringste Follikelhormonwirkung geben Stoll und Ledermaier mit 20 % an. Auch Papantolova und Shorr berichten von einem gewissen Grad oestrogenen Aktivität in der Postmenopause und Jukos bestätigt ebenfalls einen höheren Oestrogeneffekt in den beiden ersten Jahren nach Eintritt der Menopause, der jedoch vom Lebensalter unabhängig sei.

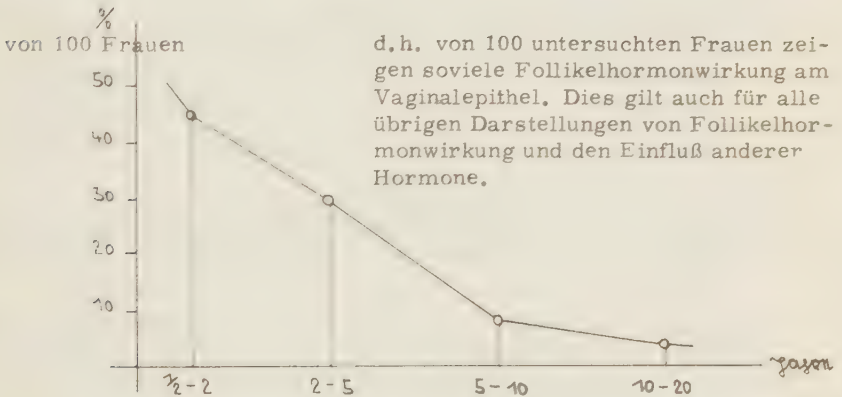


Abb.1 Der Ablauf des Follikelhormoneinflusses in den Jahren nach der Menopause.
(nach Nyclicek)

Man muß hier anfügen, daß das Follikelhormon sich nicht immer in Form typisch ausgeprägter Abstrichbilder äußert, sondern daß diese Oestrogenwirkung je nach vorhandener Menge in einer Skala von verschiedenen Abstrichtypen angedeutet wird, die wir als Mischbilder bezeichnen. Wie ihr Name sagt, vereinigen sie Zellelemente der verschiedensten Funktionszustände, doch ist die Anwesenheit ausgereifter Zellen fast immer ein Hinweis auf oestrogene Aktivität. Diese Bilder finden wir, wohl in unterschiedlicher Intensität und Zahl, das ganze Senium hindurch.

Neben der oestrogenen beobachten wir auch noch die Wirkung androgener Hormone im Smear. Nyiri, Kostya und Wied schildern eine Androgenausscheidung im Harn sowohl bei geschlechtlichen als auch bei

bei menopausierten Frauen; cytologisch läßt sich im Senium, wenn auch kein beträchtlicher, so doch ein deutlicher Prozentsatz androgener Bilder nachweisen. In der Literatur geben Ruff und Spechter wohl einen höheren Wert mit 7 - 16 % reiner androgener Bilder an, denn die Mehrheit der Autoren, voran Pundel, sprechen wiederholt von 7 - 8 %.

Die restlichen Abstriche zeigen Atrophie und funktionslosen Typ. Sie sind Ausdruck für völlige bzw. beginnende hormonale Ruhe.

Wenn wir die Abstrichtypen kurz beschreiben wollen, so müssen wir die von uns als vom Follikelhormon beeinflusst angesprochenen Abstrichbilder in drei Gruppen einteilen.

- 1) Deutliche Follikelhormonwirkung: Vorwiegend solitär liegende, große, flache Superficialzellen, die fast alle acidophil sind und immer einen pyknotischen Kern zeigen. Eine so ausgeprägte Follikelhormonwirkung im natürlichen Senium zu finden, dürfte wohl selten sein, wenn sich damit nicht krankhafte Veränderungen ankündigen.
- 2) Scheinbare Corpus-Luteumhormonwirkung: Es ist immer ein Mischbild von Oestrogen- und Progesteronwirkung. Man findet also neben den unter 1) beschriebenen Zelltypen leicht cyanophile Superficialzellen, deren Ränder sich einzurollen und abzufalten beginnen. Ein Kriterium ist die Zellhaufenbildung und der vesikuläre Kern.

Für die Beurteilung von Corpus-Luteumhormonbildung macht Wied folgende Einschränkung:

- a) Die Desquamationsintensität des Epithels ist individuellen Schwankungen unterworfen d.h. während eines bestehenden Follikelhormoneinflusses kann schon ein Corpus-Luteumhormonähnliches Bild entstehen.
 - b) Hypohormonale Zustände können progesteronähnliche Bilder vortäuschen - crowded type nach Papanikolaou.
 - c) Entzündungsreize führen zu gesteigerten Desquamationen und damit zu progesteronähnlichen Bildern.
- 3) Mischbilder: Die durch Erosionen, Ektopien, digitale Untersuchungen, Spülungen und weitere nicht hormonale Faktoren bedingten Mischbilder berühren unsere Überlegungen nicht. Vielmehr vermuten wir hinter den Mischbildern Follikelhormonwirkung, von denen Soost erklärt, sie seien Ausdruck eines Oestrogenmangels unterschiedlichen Grades, nachdem man bei

experimentellen Oestrogengaben nicht immer sofort ein einheitlich proliferiertes Epithel, sondern Zellen aus allen Schichten in verschiedenen Mengen fand. Dieser Oestrogenmangel verschiedenen Grades zeigt sich einmal in einem allmählichen Ausreifen des Epithels, wenn Zellelemente aus allen Schichten anzutreffen sind, ein andermal in fließenden Übergängen, so z.B. von progesteron zu androgen, von oestrogen zu androgen etc.

Diesen von Follikelhormon stimulierten Abstrichen stehen die beiden typischen Epithelformen des Seniums gegenüber.

So einmal der atrophische Abstrich, der beinahe ausschließlich Parabasalzellen zeigt, die durch dichte "Zellkohäsionen" imponieren, deren Kerne durch Plasmaautolyse frei zu liegen kommen können und die oft durch fadenartig degenerierte Leukocyten, Kokken oder Mischflora überlagert sind.

Und weiter der androgene Vaginalsmear, ein im Ganzen sauberes, klares Bild mit zarten, leicht basophilen, großen und kleinen Intermediärzellen. Bisweilen sind Superficialzellen eingestreut, aber deren Ränder sind gefaltet und immer ist der Kern deutlich vesikulär verändert.

Zusammenfassung:

Das vaginale Zellbild dient auch nach der natürlichen Menopause als feiner Indikator für die hormonelle Beeinflussung des weiblichen Genitale. Dabei zeigt sich im näheren Zeitraum nach der Menopause in der Regel deutlich eine Follikelhormonwirkung; doch geht gewöhnlich das ganze Bild bald über verschiedene Mischbilder, die bereits einen Follikelhormonmangel anzeigen, zur Atrophie bzw. zum androgenen Typ über.

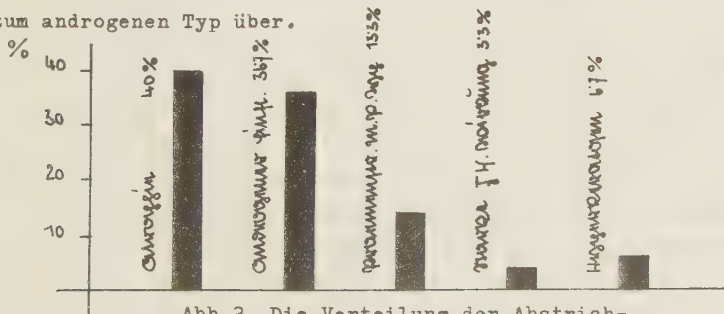


Abb.2 Die Verteilung der Abstrichtypen bei über 65 Jahre alten Frauen.
(nach Piero Sora)

c) Funktionelle Vaginalcytologie nach durch Operation künstlich herbeigeführter Menopause.

W. Liu hat bei 154 Portiokarzinomen Abstriche entnommen und zwar immer vor und nach der Wertheim'schen Operation. Dabei haben sich zwei Gruppen herausgestellt.

- 1) Frauen, die bereits vor der Operation keine Regelblutung mehr zeigten, hatten nur etwa zu 20 % atrophisches Vaginalepithel.
- 2) Frauen, die bei der Operation noch in voller Geschlechtsreife waren, hatten auch nach der Behandlung ein gut oestrogen-stimuliertes Vaginalzellbild.

Er zeigt ebenfalls in der gleichen Arbeit, daß bei ca. 13 % dieser Frauen sich sogar eine Zunahme der vorhornten Epithelien zeigt und bei 27 % sich keine wesentlichen Änderungen des Zellbildes erkennen lassen. Die übrigen 60 % weisen eine Zunahme der atrophischen Zellelemente auf. Bei nahezu der Hälfte der Fälle also ist eine fortlaufende Follikelhormonwirkung zu erkennen.

Wied bestätigt dies, wenn er bei 17 Frauen - teils mit, teils schon ohne Menstruationsblutung vor der Operation - ein Überwiegen der Proliferationstypen gegenüber den atrophischen Bildern findet.

Auch Murrey und Herrnberger haben etwa 1 1/2 Monate nach der chirurgischen Behandlung noch ein der Geschlechtsreife entsprechendes Vaginalepithel gefunden.

Ruff und Spechter schreiben sogar, daß sich nach künstlich herbeigeführter Menopause oft von vornherein ein gesteigerter Oestrogeneffekt zeige.

Mit zunehmendem Abstand von der Operation stellt sich mehr und mehr Atrophie ein, und dies nun viel schneller und deutlicher als nach der natürlich eingetretenen Menopause. So schildern Albeaux-Fernet, Pundel und andere 3 Monate bis zu einem Jahr nach dem Eingriff eine fortschreitende Atrophie. Dieser Typ kann bestimmend sein für den Rest der Menopause oder nach einigen Jahren in eine mittlere Proliferation vom androgenen Abstrichtyp als Ausdruck für eine "multihormonale Stimulation" des Vaginalepithels übergehen. (Pundel)

Zusammenfassung:

Ähnlich der Zeit nach natürlich eingetretener Menopause zeigt sich nach der durch Operation künstlich herbeigeführten im Anfangsstadium eine sogar noch deutlichere und anhaltendere Follikelhormonwirkung

auf die Vaginalhaut. Doch kommt es hier schon innerhalb eines Jahres zu einem schnellen Abbau des Epithels und in den meisten Fällen sogar schon zu ausgeprägter Atrophie. Ein Rest der Abstriche zeigt nach einigen weiteren Jahren mittlere Proliferation in Form oestrogen-androgener Abstrichbilder.

d) Methodik.

Ruff und Spechter haben bei neueren Untersuchungen des Vaginal-epithels bestrahlter Genitalkarzinompatientinnen eine Auszählung aller Zellelemente vorgenommen und sind durch diese mengenmäßige Bestimmung zu einer hormonellen Einordnung gekommen. Um Anhalt für eine einheitliche Beurteilung zu haben und jede subjektive Präparat-betrachtung auszuschalten, haben auch wir die Abstriche nach quantitativen Methoden beurteilt.

Die Erfassung der Zelltypen ermöglicht uns Schmitt in seinem Schema:

Parabasalzellen	1
viele PZ, wenig kleine Intermediärzellen . .	1-2
viele kleine IMZ, wenig PZ	2-1
kleine IMZ	2
viele kleine IMZ, wenig große IMZ	2-3
viele große IMZ, wenig kleine IMZ	3-2
große IMZ	3
viele große IMZ, wenig Superficialzellen . .	3-4
viele SZ, wenig große IMZ	4-3
Superficialzellen	4

Mischbilder werden nach Schmitt mit 1-3, 4-1.....ect. angegeben.

Die von Soost neu angegebene Unterteilung der Oberflächenzellen wird hier schon berücksichtigt, sodaß als echte Superficialzellen ausschließlich Zellen mit echter Kernpyknose angesprochen werden.

Es entspricht der Forderung Pundels, alle im Vaginallumen vorhandenen Zellelemente und deren Eigenheiten zur Beurteilung in der endokrinologischen Cytologie heranzuziehen, wenn wir nicht nur die Zelltypen nach Schmitt, sondern auch die Faltung und Haufenbildung der Zellen im Wied'schen Schema quantitativ erfassen. Beide zusammen erlauben uns eine exakte Beurteilung des wirksamen Hormons.

Wied'sches Schema:

F a l t u n g			H a u f e n b i l d u n g		
Zellen flach	Zellen gefaltet		Zellen frei	Z. in Haufen	
100 % A	0 %		100 % a	0 %	
75 % B	25 %		75 % b	25 %	
50 % C	50 %		50 % c	50 %	
25 % D	75 %		25 % d	75 %	
0 % E	100 %		0 % e	100 %	

Wir beurteilen also unsere Praeparate nach folgender Einteilung:

I. Atrophisches Menopausebild = At: völliger Hormonmangel

Wied: - - -

Schnitt: 1, 1-2

II. Funktionsloser Typ = FT: starker Hormonmangel

Wied: - - -

Schnitt: 2-1, 2, 2-3, 1-(3),
1-(4), 2-(4)

III. Einfluß androgener Hormone = AE

Wied: Faltung B, C

Haufenbildung b, c

Schnitt: 3-2, 3

IV. Mischbilder = Mi: Ausdruck geringer Follikelhormonwirkung

Wied: Faltung B, C, D

Haufenbildung: b, c, d

Schnitt: 1-4, (4)-1

V. Deutliche Follikelhormonwirkung = FH: reine Oestrogenwirkung

Wied: Faltung A, B

Haufenbildung a, b

Schnitt: 3-4, (4)-3

VI. Bilder unter scheinbarer Progesteronwirkung = CLH

Wied: Faltung C, D, E

Haufenbildung c, d, e

Schnitt: 3-4, (4)-3

Wir stellen diese Gruppe absichtlich an den Schluß, da sie nicht ausschließlich quantitativer Ausdruck einer Follikelhormonwirkung ist, sondern weil in ihr auch die durch Entzündung, Alter der Patientin und anderes etwas atypischen Abstriche enthalten sein sollen. Wir werden auf diese Frage an entsprechender Stelle näher eingehen.

e) Material:

Die I. Universitätsfrauenklinik München verfügt über eine große Zahl von Patientinnen mit Collumkarzinom, deren vorhergegangene Behandlung entweder in einer kombinierten Radium-Röntgenbehandlung oder einer Operation - auswärts oder im Haus - mit anschließender Nachbestrahlung (Röntgen) bestanden hatte. In beiden Fällen war die Strahlendosis so hoch, daß die Ovarien sicher ausgeschaltet wurden, (Tumordosis) wenn sie nicht schon vorher durch die natürliche Menopause sistierten. Die Frauen waren also nach der Bestrahlung alle außerhalb der Geschlechtsreife.

Durch die kurzfristigen Nachuntersuchungen aller einmal in der Frauenklinik behandelten Krebspatientinnen konnten wir in der Zeit vom 10. September 1960 bis 20. Februar 1961 ca. 900 für uns geeignete Abstriche von bestrahlten Collumkarzinompatientinnen machen. Zwischen dem Zeitpunkt der Bestrahlung und dem Tag der Materialentnahme lagen je nach Fall von 8 Wochen bis zu 25 Jahren und mehr.

Von ca. 70 Patientinnen konnten wir in der genannten Zeitspanne zwei Abstriche anfertigen, wobei der Zweitabstrich etwa drei Monate nach dem ersten entstand. Ebenso sind Recidivfälle in unserer Sammlung, bei denen wir den Follikelhormonspiegel in Bezug auf die Recidivbestrahlung untersuchen. In der ganzen Arbeit sind nur Collumkarzinome beschrieben, deren Diagnose auswärts oder im Haus histologisch sichergestellt war. Die Fälle aus den Jahren 1959 und 1960 sind nach dem histologischen Bau des Tumors in Adeno- und Plattenepithelkarzinome unterschieden, um einem eventuell sich im Abstrich zeigenden Unterschied nachgehen zu können.

Operierte Patientinnen (Methoden nach Wertheim und Schauta, supravaginale Uterusamputation) unseres Materials werden gesondert angeführt.

Um eine möglichst vielseitige Auswertung unserer Ergebnisse durchführen zu können, haben wir für jede Patientin eine Lochkarte mit allen erforderlichen Daten und Untersuchungsergebnissen angelegt. So kommen wir ohne Schwierigkeit zu allen gewünschten statistischen Zusammenstellungen.

Durch Alter und vorangegangene Behandlung befinden sich unsere Patientinnen bei Beginn der Bestrahlung in unterschiedlichen hormonalen Situationen.

a) Einmal konnten wir Abstriche von Frauen gewinnen, die bis zum

Beginn der Bestrahlung in der Geschlechtsreife waren. (460 Abstriche)

- b) Zum zweiten Abstriche von Frauen, deren Menopause schon vor der Bestrahlung natürlich eingetreten war. (267 Abstriche)
- c) Und schließlich konnten wir Zellmaterial von Frauen entnehmen, deren Menopause bereits vor der Bestrahlung operativ künstlich herbeigeführt worden war.

Unsere Tabellen schildern jeweils den Zustand an bestimmten Zeitpunkten und zwar:

- 1) Bestrahlung fand bis zu 1/2 Jahr vor Smearentnahme statt
- 2) Bestrahlung fand bis zu 2 Jahren vor Smearentnahme statt
- 3) Bestrahlung fand bis zu 5 Jahren vor Smearentnahme statt
- 4) Bestrahlung fand bis zu 10 Jahren vor Smearentnahme statt
- 5) Bestrahlung fand vor mehr als 10 Jahren vor Smearentnahme statt.

Es ist nicht schwer, daraus die zeitliche Entwicklung zu beobachten. Bei natürlich bzw. durch Operation künstlich menopausierten Frauen haben wir dann noch berücksichtigt, wie lange vor dem Strahlenbehandlungsbeginn diese Menopause stattgefunden hatte. Es ergab sich folgende Einteilung:

- 1) Seit Eintritt der Menopause sind bis zu 2 Jahre vergangen
- 2) Seit Eintritt der Menopause sind bis zu 5 Jahre vergangen
- 3) Seit Eintritt der Menopause sind bis zu 10 Jahre vergangen
- 4) Seit Eintritt der Menopause sind mehr als 10 Jahre vergangen.

Bezüglich des Lebensalters haben wir hauptsächlich berücksichtigt, ob sich die Patientinnen bereits in einem natürlichen Menopausalalter befanden, d.h. ob sie älter oder jünger als 44 Jahre waren. Falls in den einzelnen Abteilungen jeweils eine genügend große Zahl an Patientinnen zur Verfügung stand, haben wir auch einzelne Altersgruppen wie 35 - 44 Jahre, 45 - 54 Jahre, älter als 55 Jahre vergleichend gegenübergestellt.

Die letzte Rubrik unserer Tabellen zeigt den prozentuellen Anteil Follikelhormonstimulierter Bilder, wobei wir daran erinnern möchten, daß wir Mischbilder, Follikelhormon- und Corpus-Luteumhormonstimulierte Bilder zusammen als qualitativen Ausdruck einer Oestrogenwirkung betrachten. Die quantitative Unterscheidung ist in Form der einzelnen Abstrichtypen gegeben.

In unserer Zusammenstellung erscheinen folgende Abkürzungen:

Ra-Rö = Radium Röntgenbehandlung

J = Jahre

J.n.B. = Jahre nach Bestrahlung

u.m.J. = und mehr Jahre

At = Atrophie

FT = Funktionsloser Typ

AE = Androgener Einfluß

Mi = Mischtyp in der Menopause

FH = reiner Follikelhormoneinfluß

CLH = Corpus-Luteumhormonähnliche Bilder

Sa = Summe

Praeparatanfertigung und Auswertung

Das Zellmaterial wurde mit einem Watteträger aus dem seitlichen Scheidengewölbe entnommen, da diese Stelle am deutlichsten das Zellbild ausprägen dürfte, welches der wirklichen Hormonlage entspricht. Nach Soost sind hier alle störenden nicht hormonalen Einflüsse am geringsten.

Das auf den Objektträger aufgetragene Material wurde sofort in Äther-Alkoholgemisch (1 : 1) fixiert und mit Hilfe einer automatischen Färbereinrichtung nach einer modifizierten Papanikolaou-Methode gefärbt. Schließlich wurde das Material zum großen Teil mit Nion-Diatex, ein kleinerer Rest mit Kanadabalsam oder dünnen Deckgläschen eingedeckt.

Die Beurteilung der Abstriche wurde bei normaler Mikroskopeinstellung mit der Vergrößerung 310 mal (Objektiv 25, Okular 12,5) vorgenommen, wobei es uns darauf ankam, die Häufigkeit der Zelltypen nach der Schmittschen Einteilung, deren Form und Lage nach dem Wied'schen Schema möglichst bei allen Praeparaten gleichmäßig objektiv zu erfassen. Zur weiteren Sicherstellung der Beurteilung "Schmitt 3-4, 4-3, (2)-4, 4-(2), (1)-4", also Bilder mit Pyknosekernen, haben wir diese mit Phasenkontrasteinstellung nachgeprüft, wie Wied es hierfür empfiehlt. (Vergrößerung 500 mal, Objektiv PH/2 40/o, Okular 12,5 mal).

Fehler bei Anfertigung und Beurteilung.

Leider konnten nicht alle Praeparate ausgewertet werden. Manche wurden unbrauchbar durch Lufttrocknung, Färbefehler, manchmal

konnte durch Verklebungen, Vernarbungen der Vagina nicht genügend Material gewonnen werden. Diese Praeparate wurden aus unserer Sammlung ausgeschieden.

Abstriche, die Döderleinbakterien enthalten, sind zwar brauchbar, doch kann sich hinter einem Bild mit diesen Stäbchen jeder mögliche Grad der Proliferation mit Ausnahme weitgehender Atrophie verbergen. Wir haben daher solche Bilder zusammen mit durch Blut und Schleim unklaren Bildern in eine gemeinsame Gruppe der "den Abstrich verschleiernenden Faktoren" getan und sie nur bedingt zur Auswertung verwendet. Schließlich sind noch 834 gute Bilder zur Beurteilung verblieben.

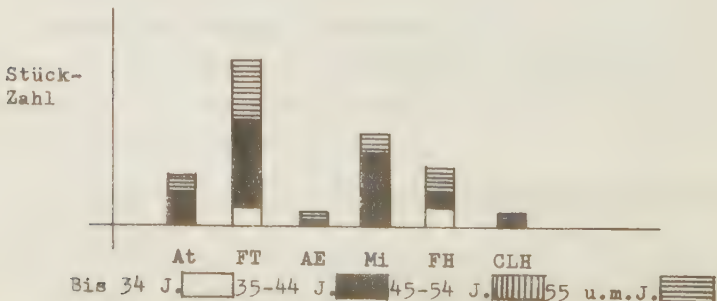
III. B E F U N D E

A) Frauen, die bis zum Beginn der Bestrahlung in der Geschlechtsreife waren.

- 1) Verteilung der Abstriche von Frauen, deren Bestrahlung bei Anfertigung des Praeparates nicht länger als 1/2 Jahr zurückliegt.

Alter bei Erstbehand.	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
Bis 34 J.		3			3		6	50 %
35-44 J.	6	15	1	13	3	1	39	43,5 %
45-54 J.	3	11	1	5	4	1	25	40 %
55 u.m.J.								
	9	29	2	18	10	2	70	

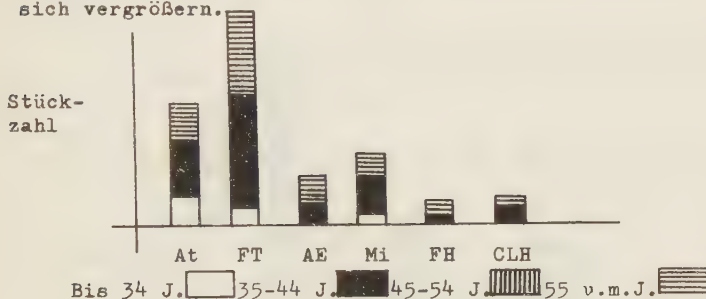
Etwa 44 % aller Abstriche zeigen Follikelhormonwirkung. Es ergibt sich eine prozentuelle Zusammensetzung der einzelnen Typen wie folgt.



2) Die Bestrahlung liegt bis zu 2 Jahre zurück:

Alter bei Erstbehand.	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
Bis 34 J.	5	3		1			9	11 %
35-44 J.	10	21	3	7	1	3	45	24 %
45-54 J.	7	15	5	4	2	1	34	20 %
55 u.m.J.								
	22	39	8	12	3	4	88	

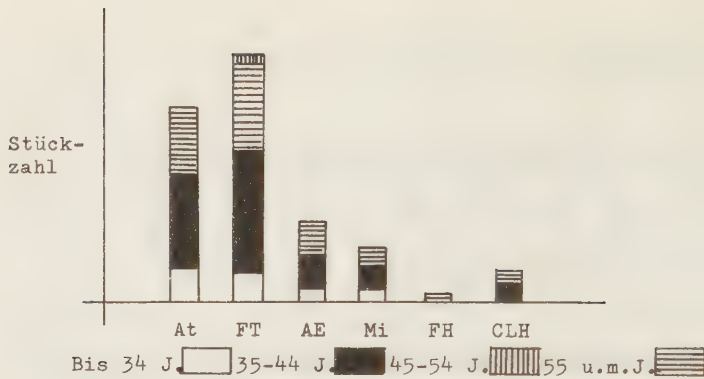
18 % aller Abstriche zeigen Follikelhormonwirkung, während die prozentuellen Anteile nicht hormonalstimulierter Bilder sich vergrößern.



3) Die Bestrahlung liegt bis zu 5 Jahre zurück:

Alter bei Erstbehand.	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
Bis 34 J.	6	5	2	2			15	13 %
35-44 J.	17	22	6	4		3	52	13 %
45-54 J.	12	16	6	3	1	2	40	15 %
55 u.m.J.		1					1	
	35	44	14	9	1	5	108	

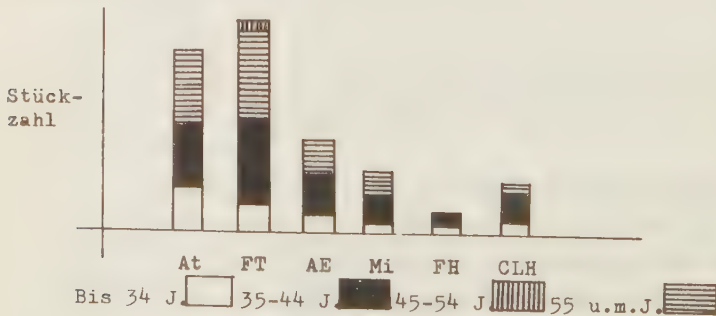
Nach 5 Jahren finden wir also nur noch 14 % Follikel-hormonbilder, wogegen die überwiegende Mehrzahl keinen Hormoneinfluß erkennen läßt. Bemerkenswert jedoch ist hier bereits der Prozentsatz androgen induzierter Bilder.



4) Die Bestrahlung liegt bis zu 10 Jahre zurück:

Alter bei Erstbehand.	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
Bis 34 J.	8	5	3	1	1	2	20	20 %
35-44 J.	11	15	7	5	2	5	45	26 %
45-54 J.	13	16	6	4		1	40	12 %
55 u.m.J.		1						
	32	37	16	10	3	8	106	

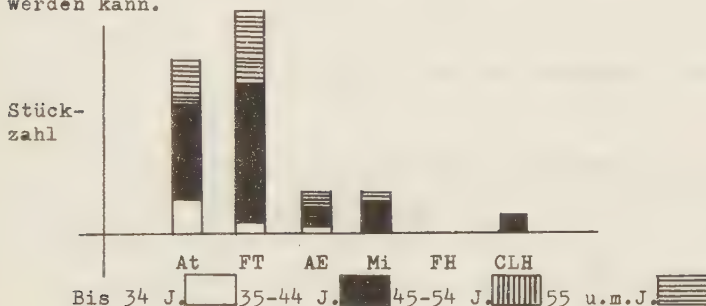
Überraschenderweise stellen wir zu diesem Zeitpunkt 19 % Follikelhormonbilder fest. Wir werden unten noch näher auf diese scheinbare FH-Vermehrung eingehen. Weiter ist die zu erwartende Zunahme androgener Bilder gezeigt.



5) Die Bestrahlung liegt mehr als 10 Jahre zurück.

Alter bei Erstbehand.	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
Bis 34 J.	6	2	1				9	
35-44 J.	17	25	3	5		3	53	15 %
45-54 J.	8	13	3	2			26	7 %
55 u.m.J.								
	31	40	7	7		3	88	

Die 11 % Follikelhormonbilder sind vorsichtig zu bewerten, da zu diesem Zeitpunkt Follikelhormonanwesenheit durch hypohormonale Zustände, Entzündungen u.a. vorgetäuscht werden kann.



Da bei den beschriebenen Patientinnen die auslösende Ursache für die Menopause immer die Bestrahlung war, hielten wir es für wissenswert, ob sich in der unmittelbaren Zeit nach Ra-Rö-Menolyse wegen Collumkarzinom das Follikelhormon anders erhält als bei der physiologischen Menopause. Aus diesem Grund beobachteten wir die Follikelhormonwirkung auch noch 1/4 Jahr, 1/2 Jahr, 1 Jahr und 2 Jahre nach der Strahlentherapie und machten dabei wieder Unterschiede entsprechend dem Alter der Patientinnen.

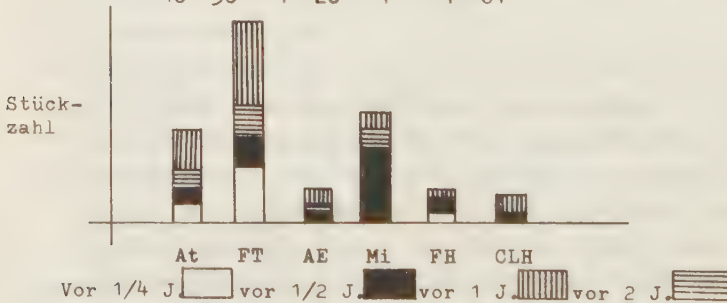
Verhalten des Vaginalepithels in den ersten beiden Jahren nach Bestrahlung.

1) Frauen mit einem Lebensalter bis zu 34 Jahren:

Ra-Rö Behand.	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
vor 1/4 J.		3			1		4	25 %
vor 1/2 J.					2		2	
vor 1 J.	3						3	
vor 2 J.	2	3		1			6	17 %
	5	6		1	3		15	

2) Frauen mit einem Lebensalter von 35 - 44 Jahren:

Ra-Rö Behand.	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
vor 1/4 J.	3	10			1		14	7 %
vor 1/2 J.	3	5	1	13	2	1	25	64 %
vor 1 J.	3	6	1	4			14	29 %
vor 2 J.	7	15	2	3	1	3	31	22 %
	16	36	4	20	4	4	84	



3) Frauen mit einem Lebensalter über 45 Jahre:

Ra-Rö								
Behand.	At	FT	Al	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
vor 1/4 J.	3	4				1	8	12,5 %
vor 1/2 J.		7	1	5	4		17	59 %
vor 1 J.	1	4			1		6	17 %
vor 2 J.	6	11	5	4	1	1	28	21 %
	10	26	6	9	6	2	59	

Wie bei den übrigen Altersgruppen zeigt sich auch hier das Vorherrschen des Funktionslosen Typs bereits ein halbes Jahr nach Bestrahlung.



Besprechung der Befunde.

Bisher haben wir über verschiedene Follikelhormonwirkung an ganz bestimmten Zeitpunkten gesprochen. Nun soll jedoch das Verhalten dieses Oestrogenspiegels bzw. der Auf- und Abbau der Vaginalhaut in den Jahren nach der Behandlung mit Radium/Röntgen betrachtet werden. Dabei können wir nach unseren bisherigen Beobachtungen bereits sagen, daß in den Jahren nach Strahlenmenolyse wegen eines Collumkarzinoms bei einem guten Teil der Patientinnen deutliche Anzeichen der Anwesenheit oestrogener Substanzen gefunden werden.

Abbildung 3 soll diese Wirkung des Follikelhormons zeigen, wobei - wie oben geschildert - Mischbilder, reine FH-Bilder und CLH-ähnliche Bilder gemeinsam als Ausdruck der Oestrogenwirkung betrachtet sind.

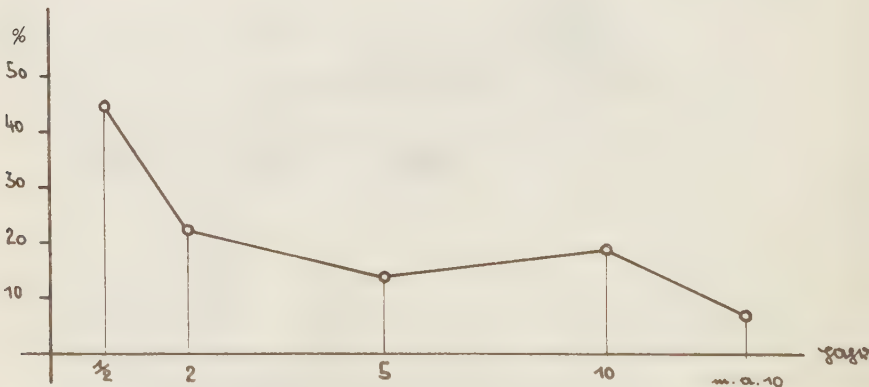


Abb.3 Follikelhormonwirkung nach Menopause durch Ra/Rö Bestrahlung.

Betrachten wir jeden der drei vom Follikelhormon induzierten Abstriche getrennt als Ausdruck quantitativer Oestrogenwirkung für sich allein, so erhalten wir untenstehende Abbildungen.

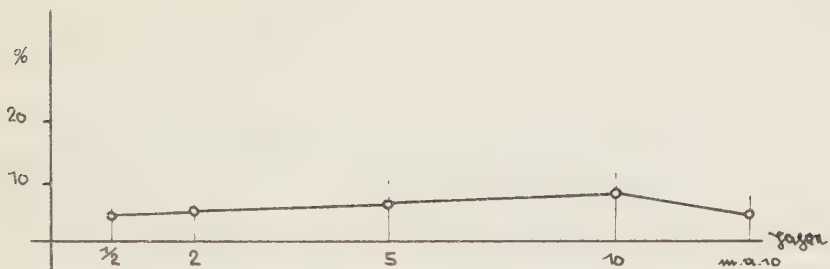


Abb. 4 Follikelhormonwirkung, die sich in CLH-ähnlichen Bildern ausdrückt.

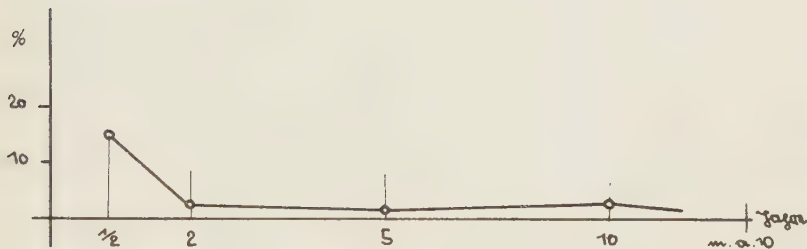


Abb. 5 Reine Follikelhormonwirkung, die das Vaginalepithel genau so ausreifen läßt wie in der Geschlechtsreife. Daher wird wohl der FH-Spiegel hier auch am höchsten sein.

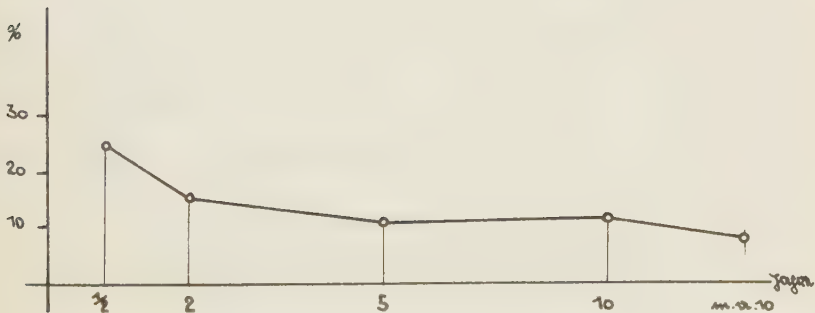


Abb. 6 Mäßige Follikelhormonwirkung, wie sie sich in Form der Mischbilder andeutet.

Nach Abbildung 3 möchten wir vermuten, daß es für bestimmte Zeitabschnitte nach der Bestrahlung charakteristische Grade der Follikelhormonwirkung gibt, wie es uns die Zunahme ausgereifter Zellen mit echten Pyknosekernen etwa ein halbes Jahr und besonders etwa zehn Jahre nach Bestrahlung zeigt; sehen wir von unserer differentiellen Ausgangsbasis, nämlich der vor der Bestrahlung vorhandenen Neubildung am Gebärmutterhals, ab, so lassen sich Untersuchungen Albeaux-Fernets mit unseren Funden vergleichen. Dieser kann zeigen, daß 1-2 Monate nach Kastrationsbestrahlung vorwiegend die Atrophie Platz greift, daß nach einigen weiteren Monaten diese Atrophie wieder in den Hintergrund tritt und sich eine schwache Oestrogenwirkung in Form von Oberflächenzellen mit wachsendem Pyknoseindex mehr und mehr anzudeuten beginnt.

In diesem Zusammenhang verweisen wir auf unsere Untersuchungen in den ersten beiden Jahren nach Bestrahlung, in denen wir feststellen, (Abb. 7) daß in den ersten Monaten nach dem Eingriff Follikelhormonwirkung von der Atrophie verdrängt wird, daß aber bereits nach einem halben Jahr eine anfangs hohe, dann etwas schwächere doch deutliche Oestrogenwirkung auftritt, die - wie bereits beobachtet - für lange Jahre nachzuweisen sein sollte.

Die folgenden Abbildungen zeigen den Oestrogenspiegel in den ersten beiden Jahren nach Bestrahlung.

(Die 100 % FH-Wirkung 1/2 Jahr n.B. gehen aus der Tabelle 1, Seite 18 hervor und sind wohl mit der geringen Fallzahl zu erklären !)

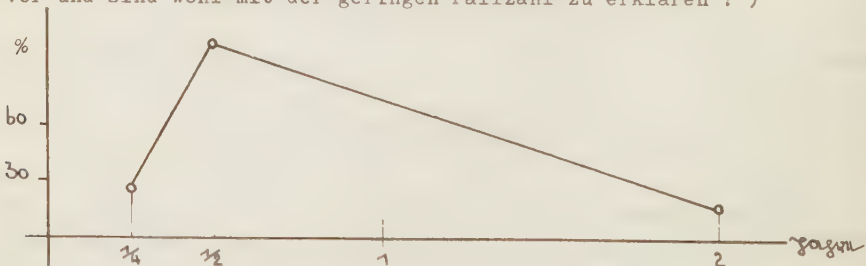


Abb.7 Oestrogene in den ersten zwei Jahren nach Bestrahlung.
Frauen mit einem Lebensalter unter 34 Jahren.

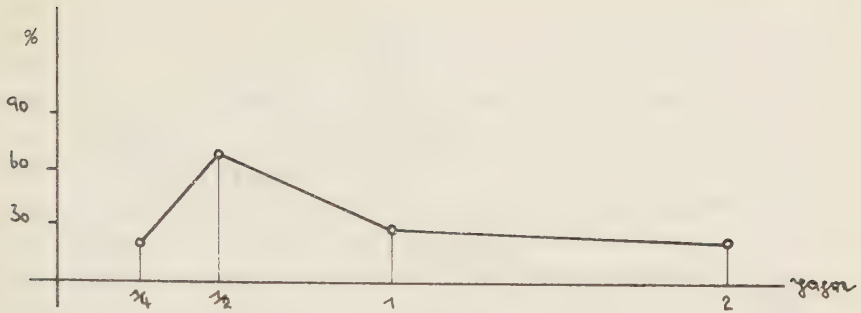


Abb.8 Oestrogene in den ersten zwei Jahren nach Bestrahlung Frauen mit einem Lebensalter von 35 - 44 Jahren.

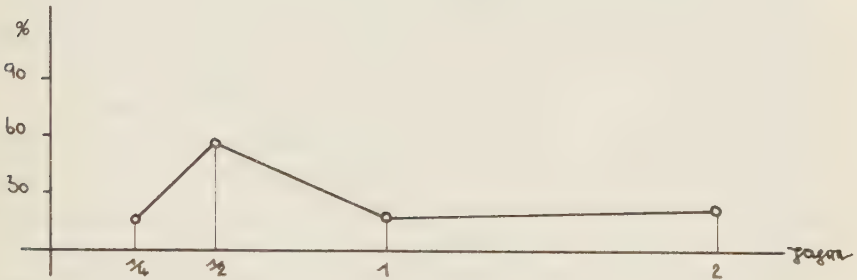


Abb.9 Oestrogene in den ersten zwei Jahren nach Bestrahlung Frauen mit einem Lebensalter über 44 Jahre.

Neben den Follikelhormonbildern finden wir in dieser kurzen Zeit nach der Strahlentherapie meistens Bilder, die keinerlei hormoneller Beeinflussung unterliegen. Das sind der Funktionslose Typ und das Bild der völligen Atrophie, deren Verhalten wir in folgenden Abbildungen darzustellen suchen.

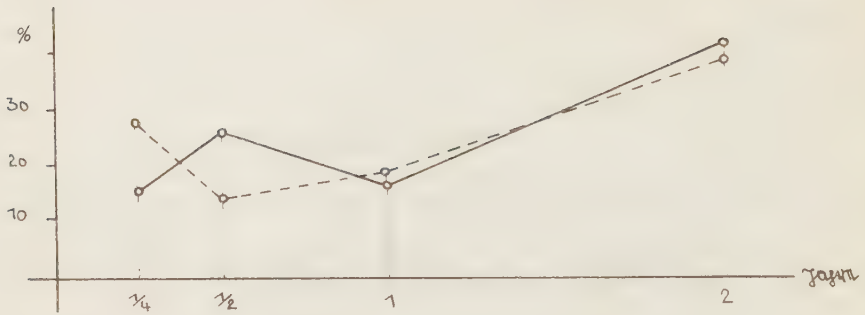


Abb.10 Funktionsloser Typ

- 1) Frauen mit einem Alter unter 44 Jahren -----
2) Frauen mit einem Alter über 44 Jahren -----

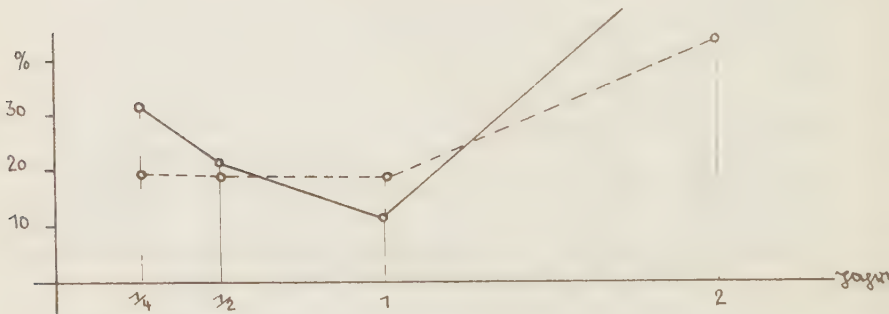


Abb.11 Völlige Atrophie

- 1) Frauen mit einem Lebensalter unter 44 Jahren -----
2) Frauen mit einem Lebensalter über 44 Jahren -----

Diese kurzfristigen Veränderungen der Follikelhormonwerte unmittelbar nach der Bestrahlung, die wir später auch mit unseren Doppelabstrichen nachweisen werden, sind möglicherweise ein Anpassungsversuch des Organismus an eine Hormonmangelsituation nach Ausschaltung der Ovarien. Der dabei auftretende hohe Prozentsatz der Follikelhormonbeteiligung sagt jedoch nichts über den Grad der Oestrogenwirkung selbst aus. Wir haben zu keinem Zeitpunkt, weder unmittelbar nach Bestrahlung, noch zu Zeiten, in denen wir bei den Patientinnen gehäuft oestrogene Bilder feststellten, überhöhte Follikelhormonwirkung gefunden, die annähernd den FH-Bildern des ovariellen Cyclus der Geschlechtsreife vergleichbar wäre und sehen so die

Befunde von Wied bestätigt, der maximale FH-Effekte in der Postmenopause zu den Raritäten zählt und sie nur bei Bestehen hormonbildender Tumoren oder Oestrogenmedikamentation beschreibt.

Verfolgen wir das Auftreten oestrogenstimulierter Bilder weiter, so ist nach dieser signifikanten Ausreifung des Vaginalepithels durch Oestrogene bei den Frauen ein halbes Jahr nach Strahlenbehandlung ein Absinken der Werte bis fünf Jahre nach Bestrahlung festzustellen, bis wir etwa zehn Jahre nach Bestrahlung wieder erwarten ein vermehrtes Auftreten von FH-Bilder beobachten. Nicht nur Ruff und Spechter finden in neueren Untersuchungen noch lange nach der Erstbestrahlung einen bleibenden Oestrogeneinfluß, sondern auch Berger und Keller zeigen Jahre nach einer Röntgenmenolyse - wegen unterschiedlichen Indikationen - bei 5 bis 20 % Oestrogenwirkung in den Abstrichen ihrer Patientinnen. Wir haben etwa ähnliche Werte für die späteren Jahre gefunden, doch imponiert uns besonders die deutliche Zunahme der Oestrogene bei Patientinnen, deren Bestrahlung etwa zehn Jahre zurückliegt. Die Literatur beschreibt nichts vergleichbares, doch möchten wir hier die Vermutung aussprechen, daß der Oestrogenspiegel ebenso vom Lebensalter als von der Dauer der Menopause bestimmt wird. Um dies zu klären, haben wir unsere durch Bestrahlung menopausierten Frauen nach Altersgruppen eingeteilt und getrennt die Entwicklung des Follikelhormonspiegels untersucht.

- 1) Frauen, die bei Erstbehandlung jünger als
34 Jahre waren.
- 2) Frauen, die bei Erstbehandlung 35 - 44 Jahre
alt waren.
- 3) Frauen, die bei Erstbehandlung älter als
44 Jahre waren.

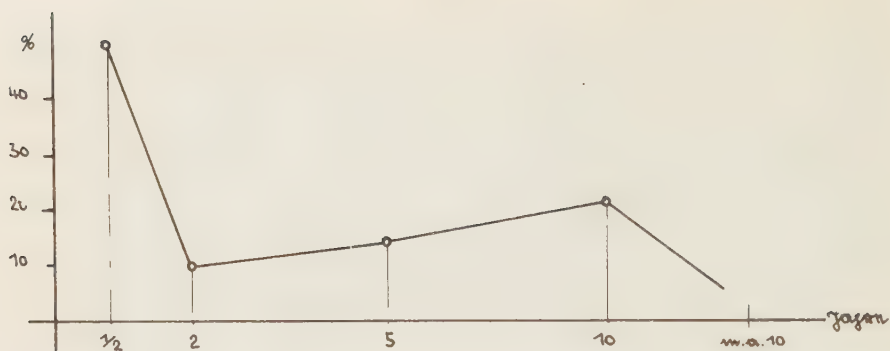


Abb.12 FH-Spiegel des Behandlungsalters unter 34 Jahren

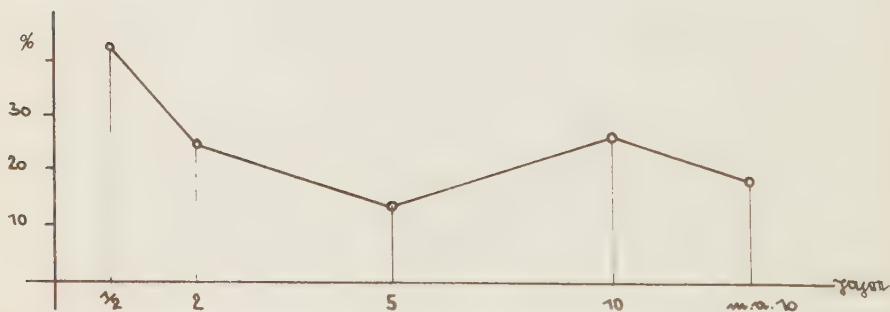


Abb.13 FH-Spiegel des Behandlungsalters 35 - 44 Jahre



Abb.14 FH-Spiegel des Behandlungsalters über 44 Jahre

Man entnimmt aus diesen Abbildungen, daß die Frauen mit einem Lebensalter über 44 Jahre, die also bei Behandlung kurz vor oder schon im physiologischen Klimakterium stehen, zu dem oben angesprochenen kritischen Zeitpunkt zehn Jahre nach Bestrahlung eine abfallende Tendenz des Oestrogenspiegels erkennen lassen, zu keinem Zeitpunkt Zunahme oestrogener Bilder zeigen und in ihrem Verhalten an die natürliche Menopause und das daran anschließende Senium erinnern. Ganz im Gegensatz dazu ist bei den jüngeren Frauen - also unter 44 Lebensjahren - ein unsteter FH-Spiegel mit auffallender Zunahme der Oestrogene zehn Jahre nach Bestrahlung zu finden. Das ist ganz im Sinne von Pundel, der Frauen nach Radium-Rö-⁺⁺⁾ applikation in Kastrationsdosis untersucht, wobei er bei Patientinnen unter 44 Jahren später nur ausnahmsweise Abstrichbilder vollkommener Atrophie findet, völlige Atrophie nur zeigt, wenn die Frau das natürliche Menopausealter bei Bestrahlungsbeginn schon erreicht hat.

Wir stellen also sehr deutlich eine Zunahme der Follikelhormonbilder fünf bis zehn Jahre nach Bestrahlung in Abhängigkeit vom Alter der Patientin fest.

Weiter können wir beobachten, daß synchron mit den beschriebenen Oestrogenschwankungen Funktionsloser Typ und Atrophie im besprochenen Zeitraum etwas zurücktreten.

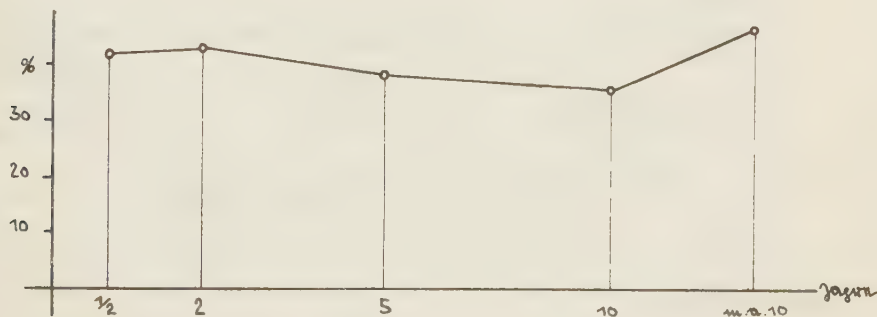


Abb.15 Funktionsloser Abstrichtyp in den Jahren nach Ra/Rö - Bestrahlung

⁺⁺⁾ Wir sprechen von "Kastration" nur in Anlehnung an die verwendete Literatur, die sie als künstliche Ausschaltung der Keimdrüsen definiert.

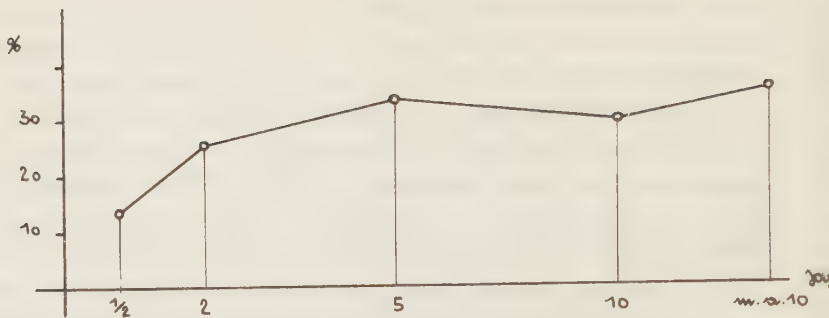


Abb.16 Atrophischer Abstrichtyp in den Jahren nach Ra/Rö-Bestrahlung

Die restlichen Bilder gehören zum androgenen Typus. Ruff und Spechter stellten nur 7-16 % reine androgene Bilder nach Bestrahlung fest. Diese Werte entsprechen auch unseren Befunden, wobei wir einen Höhepunkt des androgenen Einflusses zehn und mehr Jahre nach Behandlung durch Strahlen beobachten.

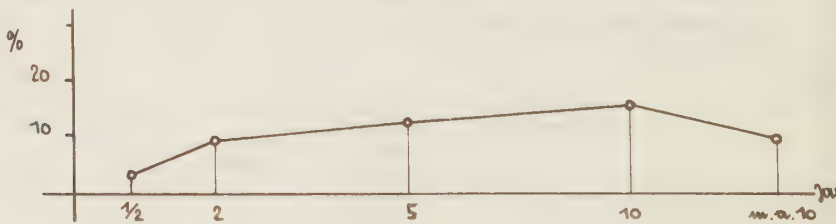


Abb.17 Reine androgene Abstrichbilder in den Jahren nach Ra/Rö-Bestrahlung

Zusammenfassung:

Nach der Bestrahlung eines Collumkarzinoms geschlechtsreifer Frauen stellen wir einen Oestrogenspiegel fest, der höher und in seinem zeitlichen Einfluß auf das Vaginalepithel anders verläuft als der der natürlichen Menopause.

Das Follikelhormon nimmt mit wachsendem Abstand von der Bestrahlung nicht gleichmäßig ab, wie wir das nach der physiologischen Menopause beobachten, sondern zu bestimmten Zeitpunkten sehen

wir sogar eine starke Zunahme, wie das aus folgendem nochmals deutlich wird.

1/4 Jahr nach Bestrahlung . . .	11 %	Follikelhormonbilder
1/2 Jahr nach Bestrahlung . . .	60 %	Follikelhormonbilder
1 Jahr nach Bestrahlung . . .	22 %	Follikelhormonbilder
2 Jahre nach Bestrahlung . . .	21 %	Follikelhormonbilder
5 Jahre nach Bestrahlung . . .	13 %	Follikelhormonbilder
10 Jahre nach Bestrahlung . . .	19 %	Follikelhormonbilder
mehr als 10 J.n.Bestrahl. . . .	8 %	Follikelhormonbilder

Was die Abhängigkeit der Oestrogenwirkung vom Lebensalter betrifft, konnten wir feststellen, daß die Höhe des Hormonspiegels unterschiedlich ist bei Frauen mit Bestrahlung im geschlechtsreifen Alter und Frauen, die bei Behandlungsbeginn bereits ein natürliches Menopausenalter erreicht hatten. (Abb.12, 13, 14)

Die androgenen Hormone erscheinen immer mehr mit wachsendem Abstand von der Behandlung. 10 Jahre nach Bestrahlung erreichen sie einen Höchstwert mit 15 % und ihr Verhalten in Wirkung und Anstieg ist mit dem in der natürlichen Postmenopause gesunder Frauen vergleichbar. (Abb.17)

Den Rest der Abstriche bilden in den frühen Jahren nach Bestrahlung hauptsächlich Bilder vom Funktionslosen Typ, in späteren Jahren meist Atrophiebilder. (Abb.15, 16)

B) Frauen, deren Menopause schon vor Beginn der Bestrahlung natürlich eingetreten war.

Wenn wir bisher Vaginalepithel von Frauen untersucht haben, das bis zum Beginn der Bestrahlung auf den hormonalen Cyclus ansprach, so behandeln wir hier Frauen, bei denen die Bestrahlung in die Phase nach der Menopause fällt. Es muß also vor der Tumormanifestation ein den oben beschriebenen Abstrichtypen der natürlichen Postmenopause entsprechendes Vaginalepithel bestanden haben, wenn auch bei Feststellung des Tumors - und damit Beginn der Strahlenbehandlung - nach Hirsch-Hoffmann, Wachtel, Stoll, Huber und Besserer, Limburg, Hecht, Salinger, Gompel u.a. ein erhöhter Follikelhormoneffekt im Smear festgestellt wird.

Die Frauen unterscheiden sich in ihrem "endokrinen Zustand" durch die unterschiedliche Zeit, die sich die einzelnen schon vom Eintritt ihrer Menopause entfernt hatten. Wir haben daher die Patientinnen in Gruppen zusammengefaßt wie folgt:

- 1) Die Menopause dieser Frauen war 2 Jahre vor Beginn der Bestrahlung natürlich eingetreten.
- 2) Die Menopause war 4 Jahre vor Beginn der Bestrahlung natürlich eingetreten.
- 3) Die Menopause war 10 Jahre vor Beginn der Bestrahlung natürlich eingetreten.
- 4) Die Postmenopause bestand bei Bestrahlungsbeginn schon länger als 10 Jahre.

Tabellarisch ist weiter auch nach dem Alter bei Bestrahlungsbeginn unterschieden, um eventuelle altersbedingte Veränderungen zu beobachten; doch haben wir unten - der statistischen Genauigkeit zuliebe - in der Beurteilung der Follikelhormonwirkung wieder alle Altersgruppen zusammengezogen.

1) Menopause trat vor 2 Jahren ein:

a) Alter bei Behandlung 35 - 44 Jahre

Ra/Rö

Behand.

vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
1/2 Jahr			1				1	
2 Jahren								
5 Jahren								
10 Jahren		1					1	
m.a. 10 J.	1	1	2				4	
	1	2	3				6	

b) Alter bei Behandlung 45 - 54 Jahre

Ra/Rö

Behand.

vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
1/2 J.	2	4		1	1	1	9	33 %
2 J.	4	7		1			12	8 %
5 J.	2	6	1	1			10	10 %
10 J.	6	6	1	1			14	7 %
m.a. 10 J.	1	2	1	1		1	6	30 %
	15	25	3	5	1	2	51	

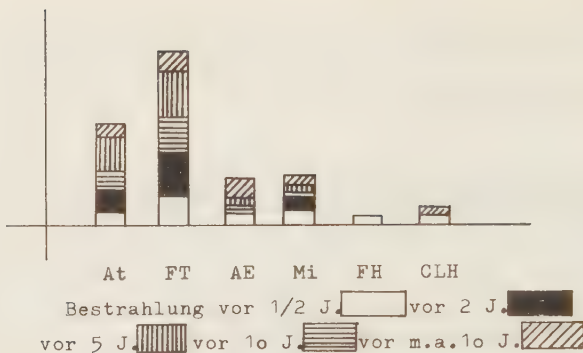
c) Alter bei Behandlung über 55 Jahre

Ra/Rö

Behand.

vor.	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
1/2 J.		1	1	1			3	
2 J.		1		1			2	
5 J.	1						1	
10 J.		1					1	
m.a. 10 J.								
	1	3	1	2			7	

Was uns hier neu begegnet, ist die große Zahl von Abstrichen, die keiner hormonellen Beeinflussung mehr unterliegen - also Atrophie und Funktionsloser Typ - obwohl die Menopause doch nur 2 Jahre vor Bestrahlung liegt. Die Graphik soll die Verhältnisse deutlicher zeigen, wobei die Patientinnen aus allen drei Tabellen gemeinsam betrachtet werden.



2) Menopause trat 4 Jahre vor Bestrahlung ein:

a) Alter bei Behandlung 45 - 54 Jahre

Ra/Rö

Behand.

vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
1/2 J.		1		1			2	50 %
2 J.		2		1			3	33 %
5 J.	4		1	1	1		7	29 %
10 J.		1	3			1	5	20 %
m.a. 10 J.	2	1	1			1	5	20 %
	6	5	5	3	1	2	22	

b) Alter bei Behandlung über 55 Jahren

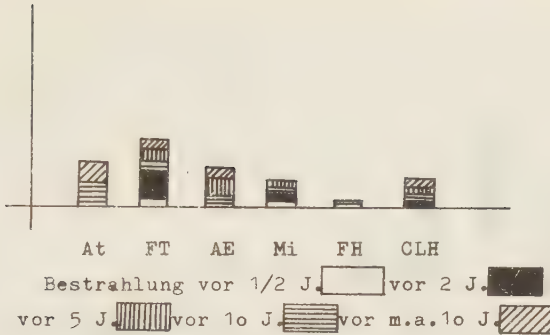
Ra/Rö

Behand.

vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
1/2 J.								
2 J.		3				1	4	
5 J.		1	1			1	3	
10 J.		1		1			2	
m.a. 10 J.	1						1	
	1	5	1	1		2	10	

Hier stellen wir einen relativ hohen Anteil von Follikel-hormonbildern fest, wie das die Graphik deutlich macht, in der wieder die Altersgruppen gemeinsam beurteilt werden.

Stück-
zahl



3) Menopause trat 10 Jahre vor Bestrahlung ein:

a) Alter bei Behandlung 45 - 54 Jahre

Ra/Rö
Behand.

vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
1/2 J.		1					1	
2 J.			3				3	
5 J.	1			1			2	
10 J.	2	4	1				7	
m.a. 10 J.	1	2	1				4	
	4	7	5	1			17	

b) Alter bei Behandlung über 55 Jahre

Ra/Rö
Behand.

vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
1/2 J.	2	7			2	2	13	30 %
2 J.	7	6		3		1	17	23,5 %
5 J.	4	2	3	2	1	1	13	30 %
10 J.	2	3	3				8	
m.a. 10 J.	1	5	2				8	
	16	23	8	5	3	4	59	

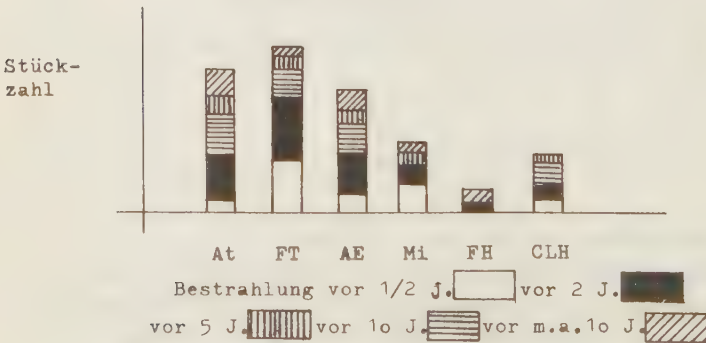
In dieser Altersgruppe muß man ein Vaginalepithel erwarten, das keinem besonderen Follikelhormoneinfluß ausgesetzt ist. Dies bestätigt sich, da wir überwiegend Bilder vom Funktionslosen Typ und der Atrophie finden. Der androgene Einfluß nimmt hier schon deutlich zu.



4) Eintritt der Menopause liegt mehr als 10 Jahre vor Bestrahlung

Alle Altersgruppen zusammen

Ra/Rö Behand. vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
1/2 J.	2	9	3	5		2	21	33 %
2 J.	8	11	7	3	2	2	33	21 %
5 J.	7	5	5			4	21	19 %
10 J.	3	2	2	2		1	10	30 %
m.a. 10 J.	4	1	3	1	1		10	20 %
	24	28	20	11	3	9	95	



Diese letzte Gruppe läßt einen Vergleich mit der natürlichen Menopause gleicher Dauer zu, da neben Atrophie, Funktions-

losem Typ das androgene Bild im Vordergrund steht. All dies ist ein Charakteristikum für das späte Senium, mit dem unsere Gruppe auch zeitlich identisch ist. Doch möchten wir ebenfalls auf den großen Anteil Follikelhormonstimulierter Bilder hinweisen, für den es in der natürlichen Postmenopause keine Parallele gibt.

Besprechung der Befunde.

Mit Rücksicht auf den unterschiedlichen Abstand vom Ende der Geschlechtsreife der einzelnen Frauen haben wir den Ablauf der Follikelhormonwirkung zuerst getrennt nach den genannten Gruppen untersucht.

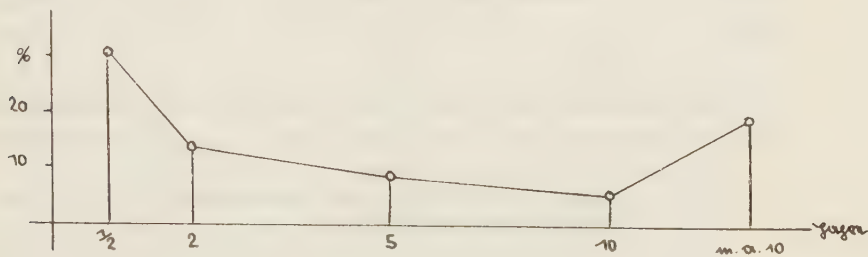


Abb. 18 Follikelhormonwirkung bei Frauen, deren Menopause 2 Jahre vor Bestrahlung eintrat.

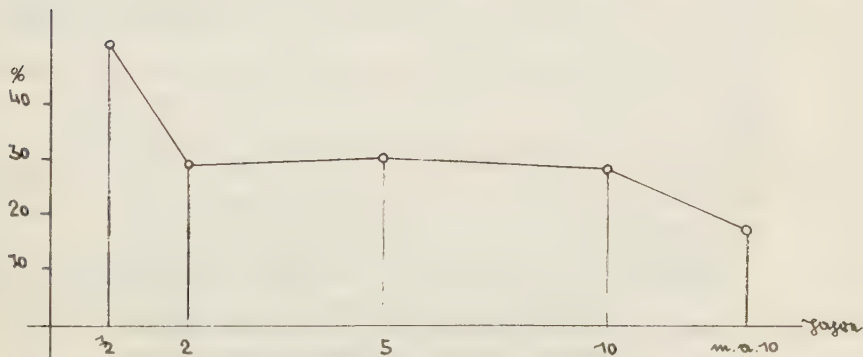


Abb. 19 Follikelhormonwirkung bei Frauen, deren Menopause 4 Jahre vor Bestrahlung eintrat.

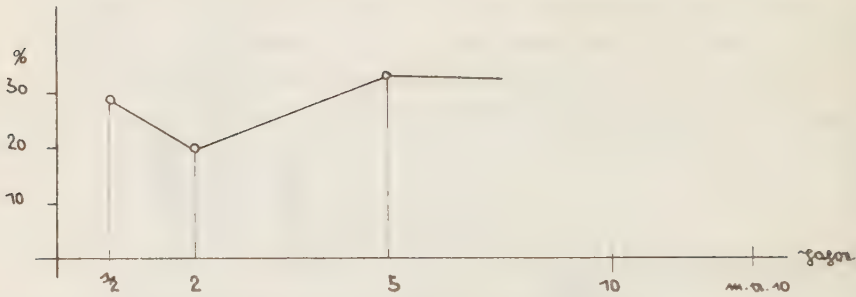


Abb.20 Follikelhormonwirkung bei Frauen, deren Menopause 10 Jahre vor Bestrahlung eintrat.

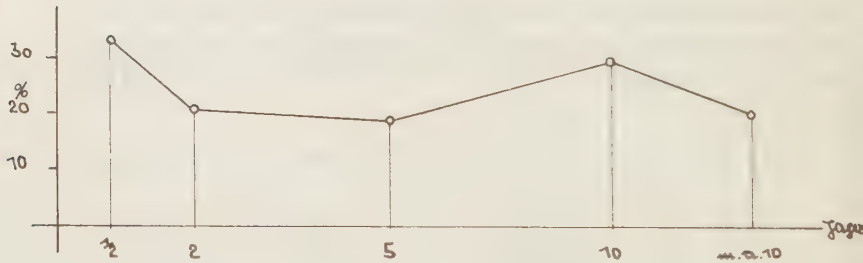


Abb.21 Follikelhormonwirkung bei Frauen, deren Menopause vor mehr als 10 Jahren vor Bestrahlung eintrat.

Lassen wir die Dauer der Postmenopause vor der Bestrahlung außer acht, so zeigen Frauen mit natürlicher Menopause nach der Ra/Rö-Bestrahlung wegen eines Collumkarzinoms folgende Oestrogenwirkung:

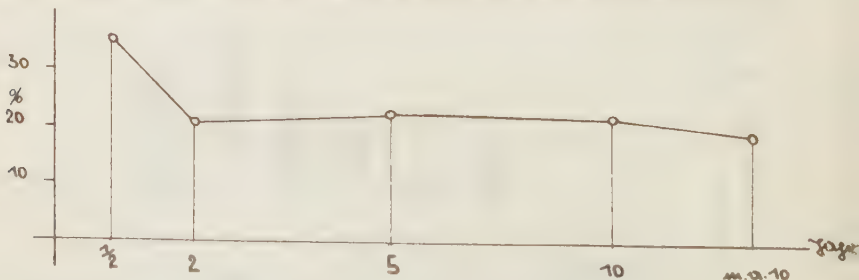


Abb.22 Follikelhormonwirkung aller bestrahlten Frauen, die vor Bestrahlung bereits natürlich menopausierten.

Wir stellen also auch bei den menopausierten Frauen eine Follikelhormonwirkung fest, die deutlich über der natürlichen Postmenopause liegt. Und nicht nur bei Frauen, deren Bestrahlung eine kurze blutungsfreie Phase vorausgegangen ist, sondern auch bei jenen, die 10 und mehr Jahre ihre Geschlechtsreife hinter sich haben.

Bemerkenswerterweise ist der Anteil Follikelhormonstimulierter Bilder 1/2 Jahr nach Bestrahlung derjenigen Frauen, die erst 2 Jahre menopausierten, bis hinauf zu solchen, bei denen die Menopause vor 10 Jahren eingetreten war, etwa gleich bei 36 %. Weiter möchten wir darauf hinweisen, daß bei Bestrahlung nach kurzer Menopause die Follikelhormonwirkung über Jahre hinweg sehr stark zurücktritt, einen Mittelwert von 8 % nicht überschreitet und erst nach 10 Jahren auf beinahe 30 % ansteigt. Besteht die Postmenopause jedoch wenigstens 4 Jahre, so zeigt die Follikelhormonwirkung trotz abfallender Tendenz zu keinem Zeitpunkt einen Wert unter 20 %. Diese Gruppen zeigen gleichsinniges synchrones Verhalten und wir müssen beim Vergleich mit den Werten von der natürlichen Menopause Nykliceks sagen, daß sich die Oestrogenwirkung in unserer Situation vom natürlichen Senium in Höhe und Verlauf deutlich unterscheidet.

Um auch hier den Zusammenhang der Follikelhormonwirkung mit dem Lebensalter zu zeigen, wollen wir "junge" Frauen mit kurzer Menopause und "alte" Frauen mit langer Menopause gegenüberstellen.

- 1) Follikelhormonwirkung bei Frauen, die 2 Jahre vor der Bestrahlung keine Regelblutung mehr zeigten und bei Bestrahlung jünger als 54 Jahre waren.
- 2) Follikelhormonwirkung bei Frauen, deren Menopause 10 Jahre vor Bestrahlung eingetreten war und die bei Bestrahlung älter als 55 Jahre waren.

Wiederum stellen wir den jähen Abfall der Follikelhormonwirkung kurz nach Behandlung, die niedrigen Werte über lange Jahre hin, das Ansteigen der Oestrogenstimulation nach 10 Jahren bei den "jungen" Frauen und den langsamen aber lange bei hohen Werten verharrenden Verlauf bei den "älteren" Frauen fest.

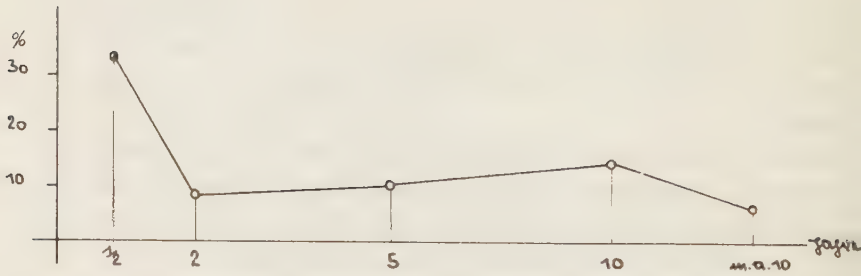


Abb.23 Follikelhormonwirkung bei bestrahlten Frauen, die seit 2 Jahren menopausierten und nicht älter als 54 Jahre waren.

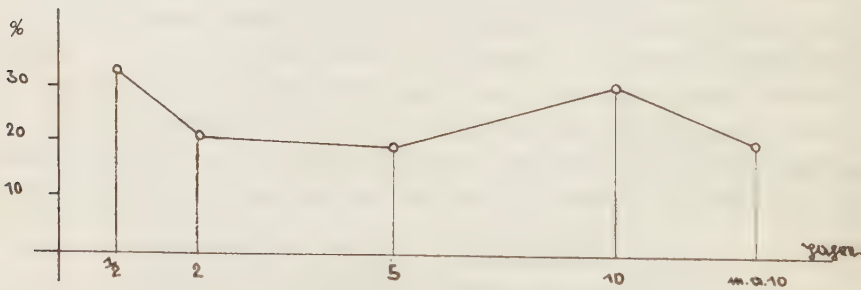


Abb.24 Follikelhormonwirkung bei bestrahlten Frauen, die seit 10 Jahren menopausierten und älter als 55 Jahre waren.

Gemäß der bestehenden Menopause ist eine deutliche Androgenwirkung zu finden.:

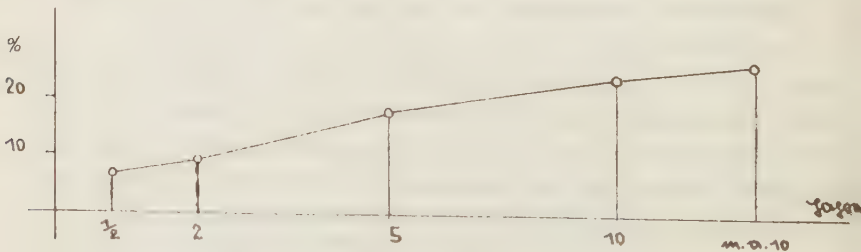


Abb.25 Wirkung androgener Hormone bei Frauen, die bei bestehender Menopause bestrahlt wurden.

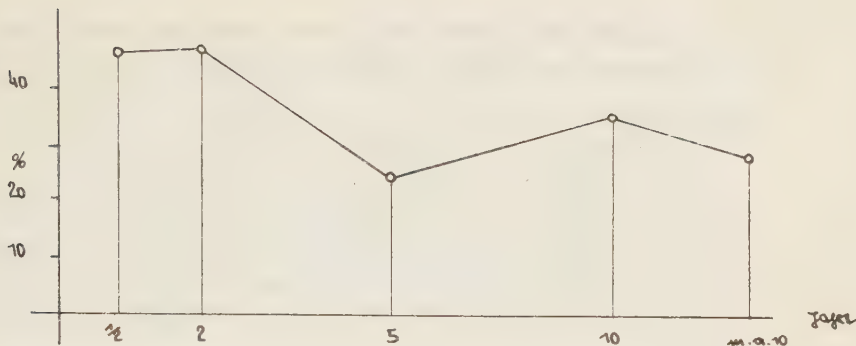


Abb.26 Auftreten des Funktionslosen Typs bei Frauen, die bei bestehender Menopause wegen eines Collumkarzinoms bestrahlt wurden.

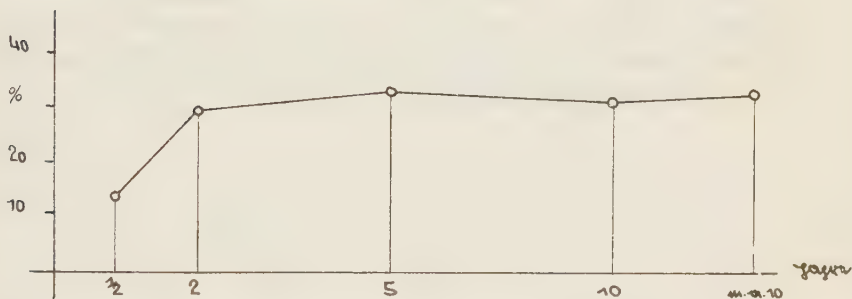


Abb.27 Auftreten des atrophischen Typs bei Frauen, die bei bestehender Menopause wegen eines Collumkarzinoms bestrahlt wurden.

Zusammenfassung

Nach der Bestrahlung eines Collumkarzinoms menopausierter Frauen stellen wir einen Oestrogeneffekt fest, der höher ist und in seinem zeitlichen Verlauf sich anders verhält, als der des natürlichen Seniums;

So erhalten wir folgende Werte:

- 1/2 Jahr nach Bestrahlung . . . 36 % Follikelhormonbilder
- 2 Jahre nach Bestrahlung . . . 21 % Follikelhormonbilder
- 5 Jahre nach Bestrahlung . . . 23 % Follikelhormonbilder
- 10 Jahre nach Bestrahlung . . . 22 % Follikelhormonbilder
- mehr als 10 J.n.Bestrahl. . . . 19 % Follikelhormonbilder

Wie wir zeigen konnten, bestehen bezüglich der Oestrogenwirkung Unterschiede zwischen Frauen, die bei Bestrahlung erst kurz in

der Postmenopause waren und solchen, deren Menopause schon viele Jahre vor Bestrahlung eingetreten war.

Menopause vor 2 Jahren	Menopause vor 10 Jahren
Bestrahlung vor	
33 %	1/2 J.33 %
8 %	2 J.21 %
10 %	5 J.19 %
14 %	10 J.30 %
6 %	.m.a.10 J.20 %

Da sich die Frauen bei Behandlungsbeginn bereits in der Postmenopause befinden, ist ein relativ hoher Befund an androgenstimulierten Bildern nicht verwunderlich.

Der Rest der Abstriche besteht aus Bildern, die keinem Hormoneinfluß unterliegen. Davon ist der größere Teil Funktionsloser Typ, der kleinere ausgeprägte Atrophie.

C) Frauen, deren Menopause schon vor der Bestrahlung durch
Operation künstlich herbeigeführt wurde.

Hier ist die Situation so, daß die Frauen in der Menopause sind, die durch Operation künstlich herbeigeführt wurde und daß in diese künstlich herbeigeführte Phase die Bestrahlung fällt. Analog den Frauen mit natürlicher Menopause haben wir auch hier wieder nach Alter bei Behandlung und Dauer der vorausgegangenen blutungs-freien Zeit gegliedert.

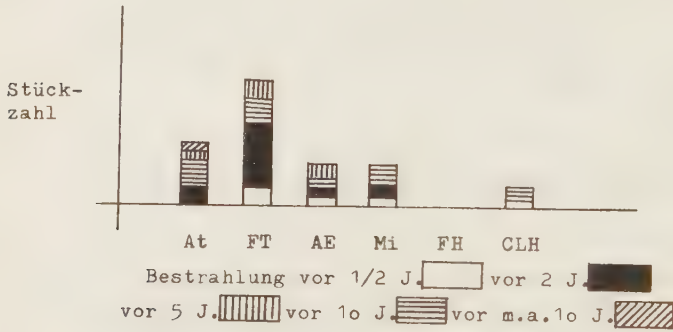
- 1) Die operative Kastration wurde weniger als fünf Jahre vor der Bestrahlung durchgeführt.

Ra/Rö Behand.								
vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
1/2 J.		3	1			1	5	20 %
2 J.	2	5	1	1			9	11 %
5 J.	5	3	1	2		1	12	25 %
10 J.			2				2	
m.a. 10 J.	1						1	
	8	11	5	3		2	29	

- 2) Die operative Kastration wurde mehr als fünf Jahre vor der Bestrahlung durchgeführt.

Ra/Rö Behand.								
vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa	FH-Wirkung
1/2 J.				1			1	
2 J.	1	6		1			8	12,5 %
5 J.		2		1		1	4	50 %
10 J.	1	3					4	
m.a. 10 J.								
	2	11		3		1	17	

Die Tabellen mögen Übersicht über die Verteilung der Abstrichtypen auf Alter und Abstand zur Bestrahlung geben. Für die bildliche Darstellung fassen wir wieder alle Patientinnen zusammen.



Besprechung der Befunde

Ein für die Operation typisches Vaginalepithel, wie wir es oben nach Liu, Wied u.a. schilderten, konnten wir wohl wegen des großen zeitlichen Abstands von dem operativen Eingriff nicht mehr finden. Die Entwicklung des Follikelhormoneffekts können wir leider nicht über lange Jahre hin verfolgen, da 46 Patientinnen doch keinen Einblick in große Zeiträume gewähren.

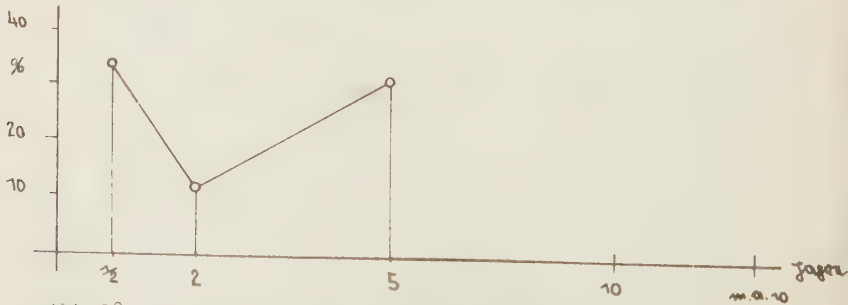


Abb.28 Follikelhormonwirkung in den Jahren nach Bestrahlung operativ kastrierter Collumkarzinompatientinnen

Ein derartiger Verlauf der Oestrogenwirkung wurde bisher noch nicht beobachtet. Nach dem sehr hohen Ausgangswert von 34 % 1/2 Jahr nach Bestrahlung ist sie 1 1/2 Jahre später - also zwei Jahre nach Bestrahlung - bei einem Tiefpunkt von 12 % angelangt, um fünf Jahre nach der Ra/Rö-Therapie wieder den unerwarteten Wert von 31 % zu erreichen. Dieser letztgenannte Wert ist im Vergleich mit bisherigen Befunden dieses Zeitabschnitts erstaunlich hoch und rechtfertigt die gesonderte Untersuchung operativ kastrierter Frauen.

Eine eigene Entwicklung zeigt sich auch bei den androgenen Hormonen.

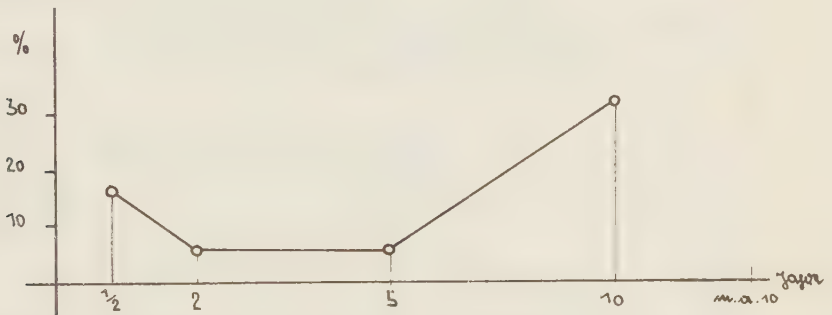


Abb.29 Androgener Einfluß bei Frauen, die nach operativer Kastration wegen eines Collumkarzinoms bestrahlt wurden.

Die 17 % 1/2 Jahr nach Bestrahlung sind wohl mit der bei Bestrahlung schon bestehenden Postmenopause möglich, doch dann nimmt der androgene Einfluß die nächsten 3-4 Jahre bis zu 6 % ab, um in den späteren Jahren auf einen Wert von 33 % anzusteigen.

Wir beobachten also in den späten Jahren nach Bestrahlung sowohl hohe Beeinflussung von Seiten des Follikelhormons als auch von den NNR-Hormonen.

Atrophie und Funktionsloser Typ verhalten sich wie folgt:

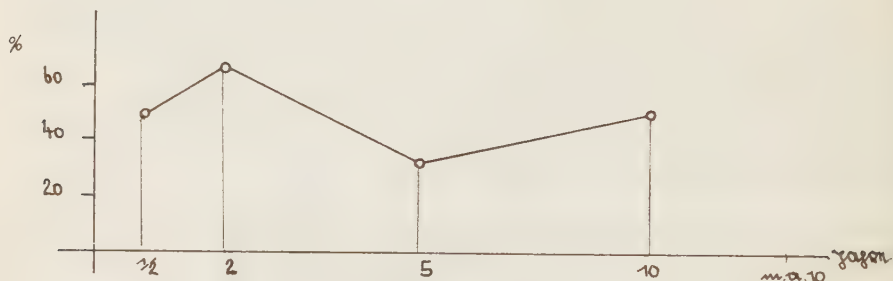


Abb.30 Funktionsloser Typ bestrahlter Collumkarzinompatientinnen mit operativ künstlicher Menopause.

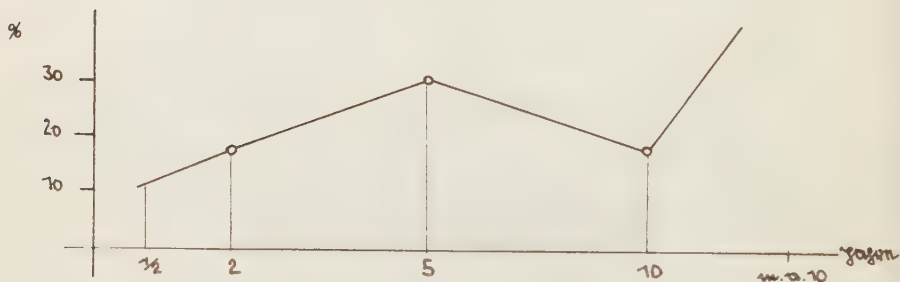


Abb.31 Atrophie am Epithel bestrahlter Collumkarzinompatientinnen mit operativ künstlicher Menopause.

Zusammenfassung

Wir beobachten vorwiegend Funktionslosen Typ und Atrophie in den frühen und Follikelhormon- sowie Androgeneinfluß in den späteren Jahren nach Bestrahlung. Das Follikelhormon zeigt sich nur in Misch- und CLH-ähnlichen Bildern; eine quantitativ hohe FH-Wirkung in Form eines reinen FH-Bildes ist nicht beobachtet worden. Bezüglich Alter und Dauer der Menopause wurden keine Besonderheiten der Oestrogenwirkung festgestellt.

D) Vergleich des Erstabstriches mit einem drei Monate später an der gleichen Frau gemachten Zweitabstrich.

Wie oben angekündigt, haben wir von 61 Patientinnen einen Zweitabstrich machen können, um eine Änderung der Hormonlage in dieser Zeit beobachten zu können. Dabei haben wir wieder danach unterschieden, ob die Frauen bei Bestrahlung noch in der Geschlechtsreife waren oder schon menopausierten.

- 1) Frauen, deren Menopause durch die Bestrahlung herbeigeführt wurde. Durchschnittsalter 45 Jahre.

a) Erstabstriche:

Ra/Rö Behand. vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa
1/4 Jahr		6	1	5	4		16
2 Jahren	1	6		4		2	13
m.a. 2 J.	2	4	1				7
	3	16	2	9	4	2	36

b) Zweitabstriche:

Ra/Rö Behand. vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa
1/2 Jahr	1	6	1	6	1	1	16
2 1/4 J.	5	3	1	2		2	13
m.a. 2 J.	2	4	1				7
	8	13	3	8	1	3	36

Wir erkennen bereits in diesem kleinen Zeitraum eine Verschiebung von den Hormonbildern zu den Funktionslosen und Atrophischen Bildern des Seniums hin. Wir werden dies graphisch noch deutlicher machen.

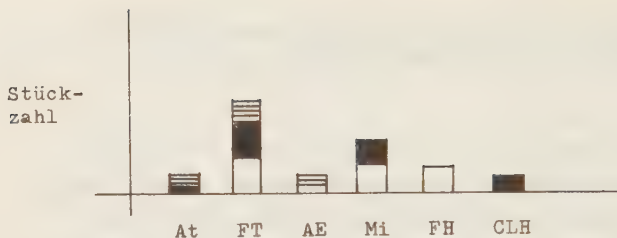


Abb. 32 Erstabstriche: Verteilung der Abstrichtypen

1/4 J. nach Bestr. 2 J. m.a. 2 J.

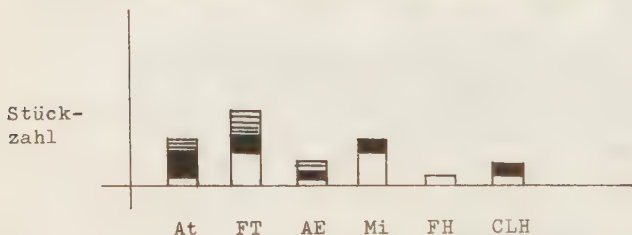


Abb. 33 Zweitabstriche: Verteilung der Abstrichtypen

1/4 J. nach Bestr. 2 J. m.a. 2 J.

Ein halbes Jahr nach Bestrahlung ist noch keine deutliche Entwicklung herauszulesen. Die reinen FH-Bilder treten etwas zurück, doch bleibt die FH-Wirkung in den Typen Mischbild und CLH-ähnliches Bild qualitativ erhalten. Zwei Jahre nach Bestrahlung ist ein Zug zur Atrophie hin nicht zu übersehen, während die Hormonbeeinflussung mehr in den Hintergrund tritt. Liegt die Bestrahlung noch länger zurück, so ist zwischen Erst- und Zweitabstrich kein Unterschied mehr festzustellen. Die hormonelle Situation scheint sich gefestigt zu haben, eine Tatsache, die mit unseren oben gemachten Befunden dieses Zeitabschnitts gut in Einklang zu bringen ist.

2) Frauen, deren Menopause schon vor Bestrahlung natürlich eingetreten war.

a) Erstabstriche:

Ra/Rö

Behand.

vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa
1/4 Jahr		5			2	2	9
2 Jahre	2	5	2	1		1	11
m.a. 2 J.	2	2		1			5
	4	12	2	2	2	3	25

b) Zweitabstriche:

Ra/Rö Behand. vor	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa
1/2 Jahr	1	5		1		2	9
2 1/4 J.	4	3	1	1		2	11
m.a.2 J.	2	1	1	1			5
	7	9	2	3		4	25

Auch hier mag das graphische Bild noch deutlichere Übersicht verschaffen.

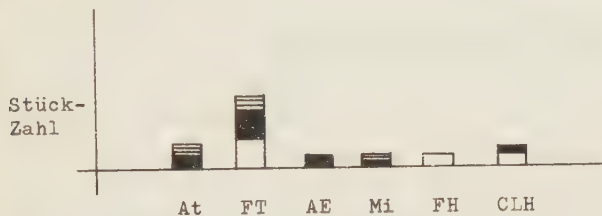


Abb.34 Erstabstriche: Verteilung der Abstrichtypen
1/4 J. nach Bestr. 2 J. m.a.2 J.

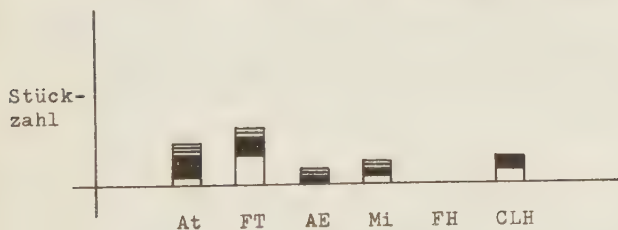


Abb.35 Zweitabstriche: Verteilung der Abstrichtypen
1/2 J. nach Bestr. 2 J. m.a.2 J.

Unsere Befunde über die Follikelhormonwirkung dieser Frauen passen gut zu dem hier erhobenen Befund, da wir doch auch hier eine im Ganzen ausgeglichene und beständigere Verteilung der Abstrichtypen und damit der Follikelhormonwirkung registrieren. Auch finden wir oben Gesagtes bestätigt, wenn der Oestrogeneinfluß mit wachsendem Abstand von der Menopause und der Bestrahlung statt der reinen FH-Bilder mehr und mehr Mischbilder und CLH-ähnliche Bilder als Ausdruck des Follikelhormonmangels prägt.

E) Recidive.

18 unserer Patientinnen wurden einmal wegen Recidiven bestrahlt, nachdem Strahlentherapie oder Operation wegen primären Collumkarzinoms vorausgegangen war.

Nach der Recidivbestrahlung ergab die Untersuchung der Vaginalhaut folgende hormonale Situation:

Jahre nach Rec.Bestr.	At	FT	AE	Mi	FH	CLH	Sa
1/2 J.				2		1	3
2 J.				1		1	2
5 J.	3	1	1				5
m.a.5 J.	1	4	3				8
	4	5	4	3		2	18

Eine Follikelhormonwirkung in den ersten Jahren nach Bestrahlung, doch kein typisches FH-Bild, nur Bilder einer schwachen Hormonstimulation. In den späteren Jahren findet man auch diese Bilder geringer Follikelhormonwirkung nicht mehr und die Zunahme Funktionsloser und Atrophischer Bilder setzt schneller und deutlicher ein, als je zuvor beobachtet.

F) Histologie und Follikelhormonwirkung.

Bei den Patientinnen aus den Jahren 1960 und 1961 haben wir informativ eine gesonderte Untersuchung hinsichtlich der histologischen Struktur des Tumors und der Follikelhormonwirkung vorgenommen. Wir konnten jedoch zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinom bezüglich des Oestrogenspiegels keine Unterschiede finden. Beide passen in den oben beschriebenen Rahmen.

IV. Schlußbetrachtungen unserer und in der
Literatur beschriebener cytologischer
Untersuchungen über das Follikelhormon
nach bestrahlten Unterleibskarzinomen.

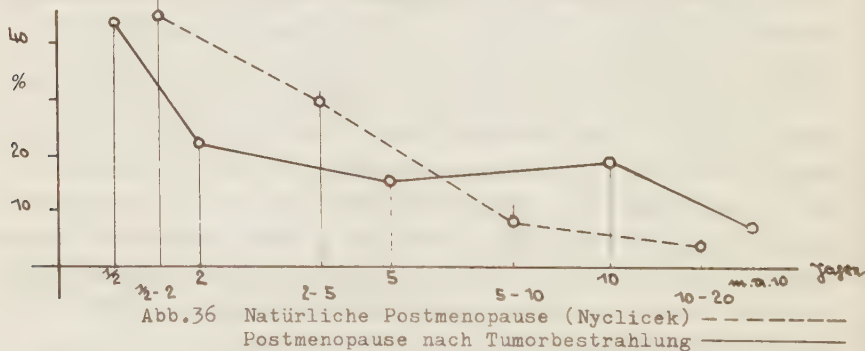
In ihrer Arbeit über die Follikelhormonlage von Patientinnen mit Genitalkarzinomen in den Jahren nach Bestrahlung weisen Ruff und Spechter bereits darauf hin, daß ausschließliche Untersuchungen des Vaginalepithels nach der genannten Situation in der Literatur noch nicht zu finden seien. Auch die funktionell- cytologischen Beobachtungen der Vaginalhaut nach Bestrahlung, von der verschiedene Autoren berichten, können wir nicht zum Vergleich heranziehen, da bei diesen nie Karzinome als Bestrahlungsursache angegeben wurden. So wissen wir von Pundel, daß nach Ausschaltung der Ovarien durch Bestrahlung nur ein geringfügiger Prozentsatz der Frauen eine deutliche Oestrogenminderung zeigt und daß über 50 % aller Frauen erst nach mehr als vier Jahren nach Bestrahlung atrophische Veränderungen erkennen lassen. Und weiter wissen wir von Berger und Keller, als auch von Herrmann, daß noch Jahre nach Bestrahlung Zeichen einer Oestrogenwirkung von 5 - 20 % nachweisbar sind und daß nicht unbedingt sofort nach einer kombinierten Radium-Röntgen Bestrahlung in Tumordosis atrophische Epithelrückbildungen gefunden werden. Aber weder alle die bisher genannten Autoren noch Murrey und Herrnberger, Winter und Pots, Perego und viele andere geben Genitaltumoren als Indikation für die Bestrahlung an, wenn sie einen Oestrogenverlust ähnlich der natürlichen Postmenopause - insbesondere bei Frauen älter als 40 Jahre - mit fallender Tendenz des Karypyknoseindex angeben. Wied schließlich gibt wohl das Corpuskarzinom als Bestrahlungsgrund an, geht aber nicht speziell auf das Follikelhormon ein, wenn er eine Einregulierung in das normale Abstrichtypverhältnis der Kastratin bzw. der senilen Frau feststellt und auf das Vorherrschen des crowded menopausal type hinweist.

Es verbleiben also nur noch Ruff und Spechter, die im Sinne unserer Untersuchungen Ergebnisse beschrieben haben. Als Voraussetzung zur Smearentnahme mußte bei ihren Patientinnen ein Genitalkarzinom

beliebiger Lokalisation festgestellt worden sein. Nach der Bestrahlung dieser Frauen schildern sie noch lange Jahre und bei vielen Frauen eine deutliche Follikelhormonwirkung. Dabei schien es ganz gleichgültig, ob die Bestrahlung - bzw. Operation und Bestrahlung - im geschlechtsreifen Alter oder nach dem Eintreten der Menopause erfolgte. Ja, so sagen Ruff und Spechter, oft schien die Oestrogenwirkung von vornherein erhöht zu sein.

Hier also haben wir begonnen und kommen nach sorgfältigen und wiederholten Betrachtungen unserer Präparate zu dem Schluß, daß nach Bestrahlung wegen eines Collumkarzinoms bei vielen Frauen eine deutliche Oestrogenwirkung vorhanden ist und zwar über lange Jahre nach Bestrahlung. Daß diese Oestrogenwirkung über der natürlichen Postmenopause liegt und auch länger als in dieser nachweisbar bleibt, möge der graphische Vergleich zeigen.

a) Follikelhormonspiegel in der natürlichen Postmenopause und wegen Collumkarzinoms in der Geschlechtsreife bestrahlter Frauen.



Die Follikelhormonwirkung in der Geschlechtsreife bestrahlter Frauen fällt wohl in den frühen Jahren nach Bestrahlung schneller und tiefer ab, aber in den späteren Jahren bleibt sie 7 % über dem Oestrogenspiegel der physiologischen Postmenopause; Um das 7. - 8. Jahr nach Menopausierung dürfte die Follikelhormonwirkung bei beiden wohl gleich hoch sein. Wir erinnern hier an unsere Untersuchungen der FH-Wirkung in den ersten beiden Jahren nach Bestrahlung - siehe Abb.7, 8, 9 - bei denen sich auch ein zwar nicht bleibender doch zeitweilig deutlicher Grad des FH-Effekts zeigte, der über dem gesunder Frauen nach physiologischer MP lag. Sicherlich gilt das auch für die Frauen der Gruppe b), so daß die Aussage, wir hätten bei Collumkarzinom einen höheren Oestrogenspiegel als bei gesunden Frauen in der MP, berechtigt bleibt.

b) Follikelhormonspiegel in der natürlichen Postmenopause und wegen Collumkarzinoms nach Eintritt der natürlichen Menopause bestrahlter Frauen.

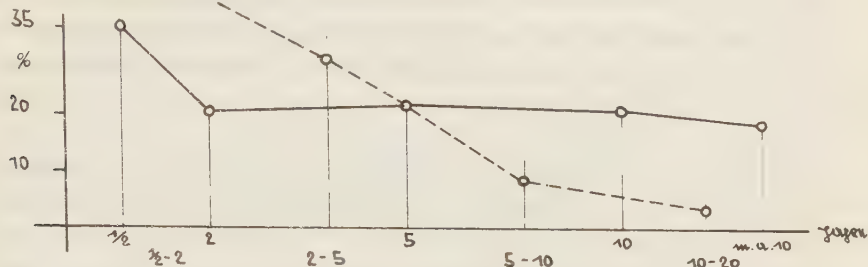


abb.37 Natürliche Postmenopause (Nyclicek) -----
Tumorbestrahlung in der Postmenopause —————

Die Follikelhormonwirkung ist nach Eintritt der Menopause gesunder Frauen etwas höher als bei Karzinomkranken Frauen nach Bestrahlung, doch bereits 5 Jahre später sind die Verhältnisse umgekehrt und nach 10 und mehr Jahren liegt die Oestrogenwirkung der erkrankten und bestrahlten Frauen 15 % über der der gesunden menopausierten Frauen.

Die Tatsache, daß in der Geschlechtsreife menopausierte Frauen (durch Op insgesamt einen Follikelhormonspiegel zeigen, der unter dem Niveau des Oestrogeneffekts der Frauen liegt, die bei Bestrahlung bereits menopausierten, veranlaßt uns zu der Vermutung, die Ausreifungsprozesse der Vaginalhaut letztgenannter sind nicht ausschließlich auf Follikelhormonstimulation zurückzuführen. Wie oben angedeutet, halten wir einen solchen Vorgang durch Entzündungen, Vernarbungen, postoperative anatomische Veränderungen für möglich; dies mag auch die Zunahme ausgereifter Zellen nach 10 und mehr Jahren verständlich machen, denn mit wachsendem Abstand von der Strahlentherapie nimmt auch die Entzündungsbereitschaft des Vaginalepithels zu. Doch sicher ist der dadurch eventuell entstandene Fehler nicht größer als 5 %.

c) Schließlich verbleiben uns noch die durch Operation künstlich menopausierten Frauen, die anschließend sofort bestrahlt wurden. Hier wäre die Möglichkeit für die Ausschaltung des Follikelhormons am besten gegeben; wird doch neben den Ovarien auch der Tumor als eventuelle Produktionsstätte oestrogener Substanzen ausgeschaltet. (Dementsprechend erhalten wir auch in der ersten Phase nach Bestrahlung meist atrophische Elemente, doch schon nach einigen Jahren

läßt sich eine Zunahme des Oestrogeneffekts registrieren, der schließlich den der wegen gutartiger Genitalveränderungen operativ künstlich herbeigeführten Postmenopause sogar übertrifft. Das entspricht nicht den Feststellungen van Cauwenberghes und Pundels, die die Strahlenkastration bezüglich der funktionell-cytologischen Rückbildungserscheinungen zwischen operative Kastration und natürliche Menopause stellen. Wenn die Kombination beider Behandlungsarten nicht den erwarteten Einfluß auf die Oestrogene zeigt, können wir dann der malignen Neubildung am Genitale eine Rolle im Hormonhaushalt des Organismus zusprechen?

Weiter erscheint hier das androgene Hormon in einem Ausmaß, wie wir es bisher nicht beobachten konnten. Nyiri und Kosteya beschreiben eine physiologische Verschiebung des Oestrogen-Androgen Gleichgewichts zu Gunsten der Androgene, das sich bei allen Frauen über 30 Jahren einzustellen beginne. Ist dieser radikale Eingriff - Bestrahlung und Operation - ein Vorgriff der physiologischen Entwicklung, indem er durch den jähen Abbruch der ovariellen Tätigkeit die Nebenniere zu gesteigerter Produktion aktiviert? Wäre damit nicht ein gesteigerter Follikelhormonwert verbunden, verursacht durch die auch Oestrogene produzierende Nebenniere?

Die Tatsache einer unterschiedlichen hormonellen Entwicklung nach Bestrahlung der Frauen mit und ohne vorher eingetretene Menopause wird auch durch das damit festgelegte Alter der Patientinnen gerechtfertigt.

Murrey und Herrnberger bezeichnen eine hormonale Insuffizienz nach Kastrationsbestrahlung erst bei Frauen über 40 Jahren als charakteristisch und Pundel beschreibt die atrophische Rückbildung nach Radium-Röntgenapplikation immer erst bei Frauen über 44 Jahren als bemerkenswert, zu einem Zeitpunkt also, an dem die Frauen sich bereits in einem natürlichen Menopausenalter befinden.

Dementsprechend haben wir zeigen können, daß geschlechtsreife Frauen bei Bestrahlung bis zu einem Alter von 44 Jahren nach Ra/Rö-Therapie einen Prozentsatz über der Norm, (z.T. sogar eine relative Zunahme) oestrogenstimulierter Bilder zeigen, wogegen Frauen mit der gleichen Neubildung am Gebärmutterhals, jedoch mit einem Lebensalter über 45 Jahren einen mit den Jahren immer schneller zunehmenden Verlust an Oestrogeneffekten aufweisen. An dieser Stelle möchten wir an den Verlauf der Follikelhormonwerte der durch Bestrahlung menopausierten und der vor Bestrahlung natürlich meno-

pausierten Frauen erinnern und darauf hinweisen, daß uns bei ersteren die Hormonsituation noch eher beeinflußbar erscheint als bei letzteren, wo sich die Oestrogenwirkung gleichmäßig und stabil erweist. Möglicherweise hat sich hier die Nebenniere durch die vorausgegangene Postmenopause an eine Mehrarbeit und Notfallsregulierung angepaßt.

Erika Wachtel beschreibt eine deutliche Oestrogenwirkung bei Genitalkarzinomen mit einem unteren Pyknoseindex von 10%. Sie vermutet in den malignen Genitaltumoren die Produktionsstätten des Follikelhormons. Da wir aber, wie gezeigt, noch Jahre nach der Tumorausschaltung oestrogeninduzierte Bilder finden, scheint sich diese Annahme nicht zu bestätigen.

Von Pundel verlautet, daß die durch Bestrahlung künstlich herbeigeführte Menopause eine "endokrinologische Wirkung" habe, die ganz verschieden sei von der der natürlichen Menopause und noch verschiedener von der der chirurgischen Gonadenausschaltung. Dem können wir uns anschließen, denn unsere Patientinnen, bei denen die Strahlenmenolyse durchgeführt wurde, haben neben dem quantitativen auch ein qualitativ anderes Verhalten in Proliferation und Geschwindigkeit des Epithelabbaus als die Patientinnen mit natürlicher und operativ künstlicher Menopause.

Wegweisend in dieser Frage der Oestrogenbildung nach der Ausschaltung der Ovarien scheinen uns die Aussagen Ruff und Spechtlers zu sein, die an den Umbau androgener in oestrogene Substanzen in der Nebennierenrinde erinnern und die Nebenniere als dritte Gonade ansprechen. Mag dies noch eine Frage bleiben, die Tatsache einer noch nach Jahren deutlichen Follikelhormonwirkung nach der Bestrahlung eines Gebärmutterhalskarzinoms - also nach Ausschaltung der Neubildung am weiblichen Genitale - geht aus vorliegendem Patientengut deutlich hervor.

D a n k a d r e s s e

Zum Schluß bleibt mir noch eine persönliche Dankeschuld abzutragen.

Bei Herrn Prof. Dr. W. B i c k e n b a c h , Direktor der I. Universitätsfrauenklinik München, bedanke ich mich dafür, daß mir an seiner Klinik die Arbeit ermöglicht wurde und für seine Bereitschaft, meine Arbeit zur Beurteilung anzunehmen.

Herrn Dr. H. J. S o o s t bin ich sehr verpflichtet, da er mir nicht nur das Thema anvertraute, sondern jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mich mit seinem reichen Wissen und Erfahrung in das neue Arbeitsgebiet einführte. Danken möchte ich aber auch den Ärzten und Schwestern der Strahlenambulanz für alle Hinweise und praktischen Hilfen bei der Gewinnung der Abstrichpräparate.

V. L I T E R A T U R

- ALBEAUX-FERNET M. Die Vaginalcytologie in der Menopause und nach Kastration. Ihre Bedeutung zur Interpretation der Physiologie und Pathologie dieses Zustandes. Ref.Ber.Gyn. 56, 20, 1955
- BERGER J. und KELLER M. Oestrogenwirkung in der Menopause. Gynaekologia 137, 250, 1954
- BOURG R. und PUNDEL J.P. Menopause et frottis vaginaux. Acta.Gyn. et Obstetr.Hisp. 1, 62, 1951
Revue Medicale de Liege, Brüssel, 5, 20, 1950
- BURMEISTER P. Zur Bestimmung des Karyopyknoseindex an Vaginalabstrichen. Inaugural Dissertation 1960, München
- CRAMER H. Über die Grenzen der cytologischen Krebsdiagnostik mit vaginalem und cervikalem Smear. Archiv für Gyn. 179/180, 1950/51
- FANARD A. Einfluß des androgenen Hormons auf den Vaginalabstrich. Ref.Ber.Gyn. Bd. 57, 26
- HALL E. Die Cytologie des behandelten Collumkarzinoms. Ref.Ber.Gyn. 63, 29-30, 1957
- HERRMANN U. Der cytologische Abstrichtyp bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden. Gynaekologia 144, 203-307, 1957
- HIRSCH-HOFFMANN Über die Bedeutung des cytologischen Nachweises oestrogener Funktion bei an Karzinom erkrankten und alten, kastrierten Frauen. Ref.Ber.Gyn. 65, 299, 1958
- HUBER H. und BESSERER G. Über den cytologischen Nachweis oestr. Funktion bei alten Frauen mit gut- und bösartigen Proliferationen am Genitalsystem. Geburtsh. u. Frauenhk. 12, 708, 1952

- JUKOS DEZSÖ Hormoncytologische Untersuchungen
in der Menopause.
Ges.Ber.Gyn. Bd. 56, 259, 1955
- KOHN G. The vaginal smear as a prognostic aid
in carcinoma of the cervix treated
according to the individualized Stock-
method. Ref.Ber.Gyn. Bd. 54,73, 1954/55
- LIU W. Vaginal cytology in cancer patients
treated by radical hysterectomy.
Ref.Ber.Gyn. Bd. 57, 26, 1955
- LIMBURG H. Die Bedeutung spontaner Oestrogen-
bildung in der Menopause.
Archiv für Gyn. 179/180, 260, 1950/51
daraus:Bourg und Pundel,
Papanicolaou und Shorr
- MUTH H. Über die oestrogene Funktion in der
Menopause unter besonderer Berücksich-
tigung path. Veränderungen am inneren
Genitale.
Geburtsh. und Frauenhk. 15, 839, 1955
Die ovarielle Funktion nach Exstirpa-
tion oder Resektion beider Tuben.
Gynaekologia 138, 1954
- MURRAY E. und HERRNBERGER K. Vaginalcyclus bei ovariell gestörten
und kastrierten Frauen.
Arch.Gyn. 166, 216, 1938
Über den funktionellen Zustand der
Vaginalhaut nach operativen Eingriffen
am Genitale. Arch.Gyn. 167, 167, 1938
- NYCLICEK O. A contribution to the question of an
endocrinological menopause.
Ref.Ber.Gyn. Bd. 62, 109, 1957
- NYIRI J. und KOSTEYA K. Über die hormonalen Verhältnisse der
Genitalkarzinome der Frau.
Ztrbl. für Gyn. I, 663, 1957

- PUNDEL J.P. Vergleichende Untersuchung am Vaginal-
abstrich und am Endometrium der Frau
nach intrauteriner oder vaginaler Ra-
diumapplikation. Annales d'Endocrinologie
12, 235-237, 1951
Die androgenen Abstrichbilder.
Arch.Gyn. 188, 577-588, 1957
Les frottis vaginaux endocriniens.
Masson und Cie, Paris, 1952
- PEREGO A. Vaginalcytologie und Strahlenkastration.
Ref.Ber.Gyn. Bd. 67, 113, 1959
- RIES J. und BREITNER J. Strahlentherapie in der Gynaekologie.
Verlag Urban und Schwarzenberg,
München-Berlin 1961
- RUFF O. und SPECHTER H.J. Funktionell-cytologische Untersuchungen
am Vaginalepithel bestrahlter Krebs-
patientinnen. Geburtsh. und Frauenhk.
7. Juli 1960
daraus: Liu W. Stoll P. Gompel
Botella Lusia
- RUNGE H. Gynaekologische Cytologie, Dresden-
Leipzig 1954
daraus: Wied G.L. :Cytologie der Gravi-
dität und der Menopause.Bakteriell bedingte
Veränderungen im cytologischen Ausstrich.
- SMOLKA H. und SOOST H.J. Grundriß und Atlas der Gynaekologischen
Cytodiagnostik. G.Thieme Verlag
Stuttgart 1956
- SOOST H.J. Comparative Studies on the Degree of
Proliferation of the Vaginal and Ecto-
cervical Epithelium in the Hormonal
Evaluation of a Patient by Means of Ex-
foliative Cytologie.
Acta Cytologica 1960, Vol.IV

- SORA P. Beobachtungen und Überlegungen zu einigen Befunden der Vaginalcytologie im Senium. Ref.Ber.Gyn. Bd. 55, 1955
- STOLL P. und LEDERMAIER O. Funktionelle Cytologie in der Menopause. Geburtsh. und Frauenhk. 3, 1960, Sonderdr.
- SIEGEL P. und ROTHE A. Über Oestrogenwirkung in der Menopause. Dtsch.Med.Wschr. 82, 1129, 1957
- WASCHKE G. Das Scheidenabstrichbild in der Menopause bei gut- und bösartigen Neubildungen. Ztrbl. für Gyn. 909, 1957
- WIED G.L. Cytologische Untersuchungen bei Adenokarzinomen des Corpus Uteri. Geburtsh. und Frauenhk. 13, 1953
Der cytologische Abstrichtyp der Patientin mit klimakterischen Ausfallserscheinungen. Ztrbl. für Gyn. 75, 1578, 1953
- WIED G.L. und CHRISTIANSEN Die Cytolyse von Epithelien des Vaginalsekrets. Geburtsh. und Frauenhk. 13, 1953
- WACHTEL E. Der Verhornungsindex im Vaginalausstrich. Triangel Bd. III, 281-285, Dez.1958
- WINTER G. und POTTS P. Vergleichend morphologische Untersuchungen am Endometrium und am Vaginalepithel nach Röntgenkastration. Arch. für Gyn. 187, 282-303, 1955

Lebenslauf

Am 16. Mai 1936 wurde ich in Gars am Inn, Kreis Wasserburg, als dritter Sohn des Oberingenieurs Lorenz Wimmer und seiner Ehefrau Katharina, geborene Zattler, geboren und nach dem katholischen Bekenntnis getauft.

Mein Volksschulbesuch in München-Pasing wurde nach Kriegsende für etwa ein Jahr unterbrochen, bevor ich die Höhere Schule besuchte und an der Oberrealschule an der Frühlingsstraße absolvierte. Von Herbst 1957 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität Humane Medizin und habe im Winter 1959/60 die ärztliche Vorprüfung bestanden. Am 18.6.1963 habe ich das ärztliche Staatsexamen erfolgreich abgelegt.



